

FILIPPI LELES DA COSTA DIAS

EFEITOS CARDIOVASCULARES DOS INIBIDORES DA
COLINESTERASE PARA O TRATAMENTO DE
PACIENTES COM DEMÊNCIA

Belo Horizonte

2010

FILIPI LELES DA COSTA DIAS

EFEITOS CARDIOVASCULARES DOS INIBIDORES DA
COLINESTERASE PARA O TRATAMENTO DE
PACIENTES COM DEMÊNCIA

Dissertação apresentada na forma de coletânea de artigos,
ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas
à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais,
como requisito parcial à obtenção
do título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Medicina

Orientadora: Profa. Dra. Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva

Co-Orientador: Prof. Dr. Paulo Caramelli

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Dr. Célio Campolina Diniz

Vice-reitora: Profa. Dra. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-reitor de Pós-graduação: Prof. Dr. Ricardo Santiago Gomes

Pró-reitor de Pesquisa: Prof. Dr. Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Dr. Francisco José Penna

Vice-diretor: Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-graduação: Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto: Profa. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Colegiado de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:

Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral

Profa. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof. Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Dr. Nilton Alves Resende

Profa. Dra. Suely Meireles Rezende

Profa. Dra. Valéria Maria Azeredo Passos

Elizabeth Rosária de Miranda (Representante discente)

AGRADECIMENTOS

A meus pais, José Wilson e Wildete, primeiros, grandes e incansáveis incentivadores desta e de todas as outras etapas.

À Lilian, fonte de tranquilidade e de carinho, fazendo sempre mais suave minhas caminhadas.

À Profa. Dra. Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, pela diligente orientação e, sobretudo, pela confiança e disposição em começar e recomeçar este trabalho.

Ao Prof. Dr. Paulo Caramelli, pelos valiosos ensinamentos de pesquisa e de clínica e por ter-me acolhido tão prontamente sob sua (co) orientação.

Ao Prof. Dr. Edgar Nunes de Moraes, pela inestimável colaboração na construção deste trabalho.

Aos grupos de Neurologia Cognitiva e Geriatria do Hospital das Clínicas da UFMG, pela acolhida e apoio na coleta de dados.

Aos funcionários do setor do Serviço Especial de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da UFMG - Edson, Kelly, Geralda, Leona e Cleuza - cujo apoio técnico possibilitou a realização das avaliações dos pacientes.

À Rosária, secretária do Núcleo de Geriatria e Gerontologia, pela organização e dedicação sorridente a um projeto alheio.

Aos pacientes e seus familiares que, mesmo diante do sofrimento do adoecer se dispuseram a contribuir, cientes de que o benefício deste trabalho pode retornar para outros que não si próprios ou os seus.

A Deus, amparo firme diante de minhas incertezas.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ARTIGO 1

Tabela 1 – Variáveis clínicas e demográficas dos 54 pacientes estudados.....	46
Gráfico 1 - Porcentagem de pacientes portadores de comorbidades.....	47
Tabela 2 – Frequência cardíaca e níveis pressóricos dos pacientes estudados.....	47
Tabela 3 – Alterações eletrocardiográficas detectadas.....	48
Tabela 4 – Análise espectral do SNA dos pacientes nas posições supina e ortostática.....	49

ARTIGO 2

Tabela 1 – Variáveis clínicas e demográficas dos 39 pacientes estudados.....	63
Tabela 2 – Frequência de efeitos adversos relacionados ao uso dos IChE.....	64
Tabela 3 – Parâmetros cardiovasculares antes e durante o uso dos IChE.....	65
Tabela 4 – Componentes da VFC antes e durante o tratamento com IChE.....	66
Figuras 1 e 2 – Análise espectral de paciente feminina de 65 anos de idade, em posição supina e ortostatismo, respectivamente, antes do tratamento.....	67
Figuras 3 e 4 – Análise espectral de paciente feminina de 65 anos de idade, em posição supina e ortostatismo, respectivamente, durante o tratamento.....	67
Tabela 5 – Componentes da VFC com a mudança de posição antes e durante o tratamento com IChE.....	68
Gráfico 1 - Componentes da VFC com a mudança de posição antes e durante o tratamento com IChE.....	68
Tabela 6 – Parâmetros eletrocardiográficos antes e durante o tratamento.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh - Acetilcolina

AChE - Acetilcolinesterase

ADAS-Cog - *Alzheimer's Disease Assesment Scale – Cognitive section*

ADRDA - *Alzheimer Disease and Related Disorders Association*

AF – Alta frequência

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APOE ϵ 4 – Apolipoproteína E épsilon 4

AR – Autorregressão

BAVT – Bloqueio átrio-ventricular total

BChE - Butirilcolinesterase

BF – Baixa frequência

CAMCOG – *Cambridge Cognitive Examination*

CDR-SB - *Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes*

CERAD – *Consortium to Establish Registry for Alzheimer's Disease*

DA – Doença de Alzheimer

DM – Demência mista

DSM IV TR – *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*

DV – Demência vascular

ECG - Eletrocardiograma

FDA – *Food and Drug Administration*

FC – Frequência cardíaca

FFT – *Fast Fourier transform*

HC-UFMG – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

HO – Hipotensão ortostática

IChE – Inibidor da acetilcolinesterase

IMC – Índice de massa corpórea

MBF – Muito baixa frequência

MEEM – Mini-Exame do Estado Mental

NINCDS - *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke*

NMDA- receptor N-metil-D-aspartato do glutamato

NPI – *Neuropsychiatric Inventory*

PA – Pressão arterial

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS - Pressão arterial sistólica

PSD – *Power spectral density*

QTc – Intervalo QT corrigido pela fórmula de Bazett

QTD – Dispersão do intervalo QT

SNC – Sistema nervoso central

SNA – Sistema nervoso autônomo

SPSS – *Statistical package for the social sciences*

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

UM – Unidade normalizada

VFC – Variabilidade da frequência cardíaca

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	iv
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	v
1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	9
1.1. Demência.....	9
1.1.1. Etiologias.....	10
1.1.2. Diagnóstico.....	11
1.1.3. Fatores de risco.....	13
1.1.4. Fisiopatologia.....	14
1.2. Inibidores da colinesterase	15
1.2.1. Eficácia.....	18
1.2.2. Efeitos adversos cardiovasculares dos inibidores da colinesterase.....	20
1.3. Sistema nervoso autônomo.....	22
1.4. Variabilidade da frequência cardíaca.....	24
1.4.1. Variabilidade da frequência cardíaca e o sistema nervoso autônomo na demência.....	27
1.4.2. Variabilidade da frequência cardíaca e inibidores da colinesterase.....	30
1.5. Referências bibliográficas.....	32
2. OBJETIVOS.....	39
2.1. Objetivo Geral.....	39
2.2. Objetivos Específicos.....	39
3. ARTIGO 1.....	40
3.1. Resumo.....	40
3.2. Abstract.....	41
3.3. Introdução.....	42
3.4. Metodologia.....	44

3.5. Resultados.....	46
3.6. Discussão.....	50
3.7. Conclusões.....	52
3.8. Referências.....	52
4. ARTIGO 2.....	56
4.1. Resumo.....	56
4.2. Abstract.....	57
4.3. Introdução.....	58
4.4. Metodologia.....	60
4.5. Resultados.....	63
4.6. Discussão.....	70
4.7. Conclusões.....	74
4.8. Referências.....	74
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	78
ANEXOS.....	79

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Demência

O termo demência designa uma síndrome clínica caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas que se manifestam por dificuldades de memória, transtornos de linguagem, alterações comportamentais e prejuízo das atividades de vida diária ¹. Esta condição tem adquirido grande importância em virtude do aumento da expectativa de vida da população mundial e o conseqüente crescimento da prevalência de doenças crônico-degenerativas ².

Estima-se que 1% da população na faixa dos 60 anos possa ser diagnosticada com demência e que esta cifra duplique a cada cinco anos de idade, resultando em uma prevalência de cerca de 30% daqueles na faixa dos 85 anos ³. Estes números levam a uma estimativa global de que 10% da população acima de 65 anos de idade tenham demência ⁴. Uma recente revisão sistemática de estudos populacionais conduzidos na América Latina ⁵ encontrou prevalência global de demência de 7,1% em indivíduos com 65 anos ou mais, condizente com os resultados de pesquisas feitas em países desenvolvidos. Por outro lado, em relação a estes mesmos estudos, encontrou-se prevalência mais elevada em idosos mais jovens (65 a 69 anos).

Um estudo populacional conduzido na cidade de Catanduva-SP com idosos (≥ 65 anos) vivendo na comunidade encontrou a mesma prevalência da citada revisão de estudos latino-americanos (7,1%) e prevalências por faixas etárias semelhantes aos estudos internacionais, indo de 1,6% entre aqueles com idade entre 65 e 69 anos, até 38,9% daqueles com idade superior a 85 anos ⁶.

Um painel de especialistas internacionais calculou que existiam em 2005 cerca de 24,3 milhões de portadores de demência no mundo, e que este número vai alcançar os 81,1 milhões no ano de 2040 ⁷, e possivelmente os 114 milhões em 2050 ⁸.

Pelos déficits que causa, a demência determina um aumento progressivo no grau de dependência do paciente em relação a terceiros, além de implicar um elevado grau de estresse para o cuidador que se vê confrontado

com uma miríade de comportamentos disruptivos. O relatório da Organização Mundial de Saúde de 2003 considerou a demência como importante causa de incapacidade funcional no idoso, contribuindo com 11,2% dos anos vividos com prejuízo, sobrepujando aqueles do acidente vascular encefálico, doenças musculoesqueléticas, cardiopatias e câncer ⁷. Isto, aliado aos altos custos de tratamento e internações, gera gastos anuais estimados em cerca de 17 bilhões de libras no Reino Unido ¹ e 83,9 bilhões de dólares nos Estados Unidos da América (EUA) ³. Calcula-se ainda que os gastos anuais por paciente sejam de 57.000 dólares nos EUA, 64.000 dólares na Itália, 24.000 dólares na Suécia e cerca de 14.000 dólares no Canadá ¹.

1.1.1 Etiologias

Os quadros demenciais podem ser causados por uma sorte de etiologias, das quais a mais frequente é a doença de Alzheimer (DA). Descrita pela primeira vez em novembro de 1906 pelo neuropsiquiatra alemão Alois Alzheimer, a DA responde por cerca de 60% a 70% de todos os casos de demência ⁹. Em sua primeira descrição ¹⁰, Alzheimer relatou o caso de uma paciente de 55 anos de idade que após apresentar em vida um quadro de perda de memória, delírios e alucinações, teve encontrada em sua necropsia, a presença de emaranhados neurofibrilares e placas amilóides no córtex cerebral, até hoje as marcas histopatológicas da DA.

Existem outras importantes causas de síndrome demencial que devem ser citadas. A demência vascular (DV), tida como segunda causa de demência, responde por 15% a 20% de todos os casos e resulta de danos a sistemas neurais causados por injúrias vasculares ¹¹.

A demência mista (DM) corresponde ao quadro em que coexistem danos provenientes tanto de alterações da DA quanto componentes de doença cerebrovascular documentados seja por critérios clínicos, seja através de achados de neuroimagem ¹².

Entre outras importantes causas de demência devemos lembrar a demência com corpos de Lewy, a demência frontotemporal e demências focais, como a afasia progressiva primária ¹.

O estudo populacional brasileiro já citado ⁶ avaliou a contribuição relativa de cada causa para a prevalência da síndrome demencial e encontrou as seguintes proporções: DA provável, em 47,5%; DA possível em 7,6%; DV em 9,3%; DM em 14,4%; demência associada à doença de Parkinson em 3,4%; e demência frontotemporal em 2,6%.

1.1.2 Diagnóstico

Considera-se a possibilidade de um paciente ter demência quando se apresenta declínio cognitivo a partir de um nível anterior satisfatório, que leve ao comprometimento de memória associado a déficit em pelo menos uma outra função cognitiva (linguagem, gnosias, praxias ou funções executivas) e que resulte em comprometimento funcional significativo ². Formalmente, o diagnóstico de demência deve ser feito utilizando-se os critérios definidos pela Associação Psiquiátrica Americana no texto revisado da quarta edição de seu manual diagnóstico e estatístico (DSM-IV TR)¹³. De acordo com estes critérios, faz-se o diagnóstico de demência quando há:

A - Desenvolvimento de múltiplos déficits cognitivos manifestados tanto por (1) quanto por (2):

- (1) Comprometimento da memória (capacidade prejudicada de aprender novas informações ou recordar informações anteriormente aprendidas)
- (2) Uma (ou mais) das seguintes alterações cognitivas:
 - a. Afasia (comprometimento da linguagem)
 - b. Apraxia (capacidade prejudicada de executar atividades motoras, apesar de um funcionamento motor intacto)
 - c. Agnosia (incapacidade de reconhecer ou identificar estímulos visuais ou auditivos, entre outros, apesar de um funcionamento sensorial intacto)
 - d. Perturbação do funcionamento executivo (isto é, planejamento, organização, sequenciamento, abstração)

B - Os déficits cognitivos nos Critérios A1 e A2 causam comprometimento significativo do funcionamento social ou ocupacional e representam um declínio significativo em relação a um nível anteriormente superior de desempenho funcional.

C- O curso caracteriza-se por um início gradual e declínio cognitivo contínuo.

E - Os déficits não ocorrem exclusivamente durante o curso de *delirium*.

F - O quadro clínico não é mais bem explicado pela presença de outro transtorno do Eixo I (por exemplo, Transtorno Depressivo Maior, Esquizofrenia).

O critério D listado pelo DSM-IV TR dentro do diagnóstico de demência se refere mais especificamente ao diagnóstico de DA e preconiza que:

D - Os déficits cognitivos nos Critérios A1 e A2 não se devem a quaisquer dos seguintes fatores:

- (1) Outras condições do sistema nervoso central que causam déficits progressivos de memória e cognição (por exemplo, doença cerebrovascular, doença de Parkinson, doença de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia de pressão normal, tumor cerebral)
- (2) Condições sistêmicas comprovadamente causadoras de demência (por exemplo, hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico, deficiência de niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana)
- (3) Condições induzidas por substâncias

Um conjunto de critérios alternativos aos utilizados no DSM IV-TR foi desenvolvido pela colaboração entre o *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) e a *Alzheimer Disease and Related Disorders Association* (ADRDA)¹⁴, que divide a probabilidade do diagnóstico de DA em definida, provável e possível.¹²

Para se fazer o diagnóstico utilizando-se os critérios supracitados, são necessários o exame médico e alguns testes que avaliem as funções cognitivas. O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)¹⁵ é o mais extensamente utilizado em nosso meio, sendo de fácil e rápida aplicação. A avaliação

cognitiva pode ser complementada utilizando-se outros testes diagnósticos como os de evocação tardia de listas de palavras ou de figuras, os de fluência verbal e o desenho do relógio. A avaliação neuropsicológica completa é necessária em estádios iniciais da doença ou quando diagnóstico diferencial se faz necessário em casos mais complexos ^{2, 16}.

1.1.3 Fatores de risco

A idade é o principal fator de risco para o desenvolvimento de DA, o que pode ser constatado pela prevalência crescente com o envelhecimento. Alguns fatores são relacionados à diminuição deste, destacando-se hábitos de vida saudáveis como ingestão de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3, consumo moderado de álcool e ingestão de substâncias antioxidantes (e.g., vitaminas C e E) ^{11, 17}. Dentre os principais fatores de risco para o desenvolvimento de DA e DM, têm-se:

- 1- Os fatores genéticos têm maior impacto nos casos de início precoce (i.e., antes dos 60 anos de idade) e correspondem a mutações nos genes da proteína precursora do amilóide, localizado no cromossomo 21; nos genes da presenilina 1 e 2, localizados respectivamente nos cromossomos 14 e 1; e a presença de alelos $\epsilon 4$ da apolipoproteína E (APOE $\epsilon 4$), localizados no cromossomo 19 ^{4, 17}.
- 2- Fatores vasculares são fortemente ligados à patogênese tanto de DM quanto de DA. Os principais seriam: hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, metabolismo glicêmico alterado, dislipidemias, hiperhomocisteinemia e tabagismo ¹¹.
- 3- Fatores humorais que sinalizam atividade inflamatória foram relacionados ao desenvolvimento de quadros demenciais, seja como indicadores de um processo vasculopático subjacente ou como determinantes diretos de disfunção cognitiva. Entre eles citam-se a alfa-1-antimicrotripsina, interleucina-6 e a proteína C reativa ¹¹.
- 4- Características sociodemográficas como sexo feminino, menor grau de instrução e exposição a toxinas ambientais como pesticidas e fertilizantes também são considerados fatores de risco ¹⁷.

Em estudo recente, os fatores de risco supracitados foram avaliados em seu impacto e deram origem a um escore de predição do risco de demência no período de seis anos em adultos mais velhos. Estão presentes neste escore: idade avançada; piores resultados em testes cognitivos; índice de massa corporal menor que 18,5; presença de um ou mais alelos $\epsilon 4$ da apolipoproteína E; ressonância magnética de encéfalo com achados de doença da substância branca; espessamento interno da carótida à ultrassonografia; desempenho físico lento; e ausência de consumo de álcool ¹⁸.

1.1.4 Fisiopatologia

Desde sua primeira descrição clínico-patológica por aquele que empresta seu nome à condição, muitos avanços foram conseguidos no campo da fisiopatologia da DA, mas até hoje os achados de Alois Alzheimer persistem como marcos característicos da doença. O critério patológico de DA requer a presença tanto de placas amilóides (extracelulares) quanto de emaranhados neurofibrilares (intracelulares), em excesso ao que se esperaria de controles pareados por idade ⁹.

A partir da clivagem anormal do peptídeo precursor do amilóide pelas beta e gama-secretases, forma-se o peptídeo beta-amilóide, que possui tendência a formar agregados oligoméricos insolúveis. Estes agregados, que levam à formação das placas amilóides, são capazes de alterar a função sináptica e deflagrar um processo inflamatório que culmina com mais disfunção e morte neuronal.

Os emaranhados neurofibrilares são estruturas intracitoplasmáticas formadas a partir do acúmulo de filamentos helicóides de proteínas tau hiperfosforiladas. Esta proteína, fisiologicamente associada aos microtúbulos, uma vez hiperfosforilada e formando os emaranhados também leva a disfunção e morte neuronais. Postula-se que a presença do beta-amilóide possa levar a alterações na homeostase celular, resultando em maior formação de emaranhados neurofibrilares ¹⁹.

A deposição destes compostos, e a conseqüente morte neuronal, seguem uma ordem temporal predeterminada, de forma que eles são primeiro vistos no córtex entorrinal e hipocampo, para depois atingirem as áreas corticais associativas ²⁰.

Em suma, hipotetiza-se que o surgimento do peptídeo beta-amilóide, leva, além da formação dos emaranhados, a processos de oxidação, peroxidação lipídica, excitotoxicidade glutamatérgica, inflamação e ativação da cascata de apoptose, resultando em morte de neurônios do prosencéfalo basal, núcleos da base e córtex cerebral. Disto resulta a perda de neurônios monoaminérgicos e das áreas corticais associativas, gerando assim os déficits cognitivos que caracterizam a síndrome demencial ^{3, 4, 9, 11, 17, 21}.

A perda de neurônios monoaminérgicos, mais especificamente colinérgicos, foi primeiramente descrita em 1976 por Davies e Maloney ²², sendo que no mesmo ano, Bowen ²³ mostrou haver importante déficit colinérgico no córtex cerebral de pacientes com DA. Subsequentemente, Perry e colaboradores mostraram que a disfunção colinérgica em pacientes com DA estava relacionada ao grau de declínio cognitivo que exibiam ²⁴.

Estes achados deram origem ao que se chama de teoria hipocolinérgica da demência e às conseqüentes tentativas de se corrigir este déficit com o intuito de diminuir os sintomas dele decorrentes. Foram feitas tentativas com o uso de precursores do neurotransmissor acetilcolina, agonistas dos receptores colinérgicos, antagonistas pré-sinápticos e outros, mas nenhuma destas abordagens se mostrou eficaz ²⁵. Dentro desta teoria, a única abordagem farmacológica que mostrou resultados até o momento e trouxe avanços ao tratamento foi a utilização de inibidores da colinesterase (IChE).

1.2 Inibidores da colinesterase

Existem no sistema nervoso central (SNC) vias neurais cujo principal neurotransmissor é a acetilcolina (ACh). Estas vias têm origem em estruturas

do prosencéfalo basal, dentre as quais se destacam o núcleo septal medial e o núcleo da banda diagonal de Broca que têm suas terminações na formação hipocampal e córtex cingulado; e o núcleo basal de Meynert, que fornece a maior parte da inervação colinérgica para o córtex cerebral e a amígdala ²⁶. É sabido que o sistema colinérgico participa do processamento de funções cognitivas como atenção, aprendizado e memória ²⁷.

Os receptores colinérgicos são divididos em nicotínicos e muscarínicos, sendo os últimos classificados como receptores metabotrópicos ligados à proteína G e divididos em três subtipos. Destes o mais importante é o subtipo M1 que perfaz a maior parte dos receptores colinérgicos presentes no córtex cerebral e no hipocampo ²⁶.

A ACh é sintetizada nas terminações nervosas pela enzima colina acetiltransferase a partir dos substratos colina e acetil-coenzima A. É armazenada em vesículas até sua liberação na fenda sináptica a partir de um impulso nervoso que atinge o neurônio colinérgico. Uma vez na fenda, liga-se aos receptores colinérgicos e é rapidamente inativada pelas colinesterases ²⁸.

As colinesterases têm uma estrutura conhecida, cujo centro ativo é localizado no fundo de uma “garganta” estreita formada pela conformação tridimensional da enzima e possui dois sítios: um aniônico e outro esterático. Tanto a ACh quanto compostos relacionados ligam-se a qualquer dos dois sítios para que haja ativação ou inibição da enzima ^{29, 30}. Estas enzimas são divididas em acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE). Existem pelo menos seis isoformas moleculares diferentes de colinesterases, de acordo com o número de subunidades utilizadas, sendo a forma G4 extracelular da acetilcolinesterase (tetrâmero de subunidades catalíticas) a mais abundante no cérebro humano ³¹.

A BChE é sintetizada no fígado, secretada no plasma e pode ser encontrada no trato gastrointestinal, no coração, células da glia e neurônios. Já a AChE é encontrada nos neurônios, em eritrócitos, linfócitos e plaquetas, tendo sido mais bem estudada no que se refere a seu papel na DA. Observou-se que nos cérebros de pacientes com DA existe uma diminuição da atividade

da AChE e um aumento da função da BChE, sendo este último achado de significado ainda incerto ³⁰.

Estudos em cérebros de pacientes com DA mostraram haver importante déficit colinérgico, com perda de neurônios dos núcleos do prosencéfalo basal que excedem 75% do que seria esperado. A morte destes neurônios causa uma redução nos níveis de colina acetil-transferase de até 80% a 90% no hipocampo e córtex temporal e de 40% a 75% no córtex parietal e na convexidade frontal. Existe ainda uma disfunção dos receptores muscarínicos M1 que podem ser encontrados em níveis praticamente normais ²⁶.

Diante destas evidências e das falhas de outros possíveis modos de se aumentar a neurotransmissão colinérgica, os IChE representaram a primeira possibilidade de manejo terapêutico para a DA e permanecem como uma das duas únicas classes farmacológicas aprovadas para o tratamento desta condição pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Brasil, pelo *Food and Drug Administration* (FDA) do EUA e por outras agências reguladoras internacionais. A outra droga aprovada é a memantina, inibidor do receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) do glutamato, indicada para casos de DA com sintomatologia moderada a avançada ¹¹.

Quatro são os IChE aprovados para uso clínico até o momento: tacrina, donepezil, rivastigmina e galantamina, sendo que a primeira foi praticamente abandonada em virtude do risco de hepatotoxicidade e da necessidade de ser administrada quatro vezes ao dia ³². Estas drogas tiveram seu uso liberado nos EUA nos anos de 1993, 1996, 2000 e 2001, respectivamente. No Brasil, a aprovação pela ANVISA para as mesmas drogas se deu em 1994, 2000, 1998 e 2001 respectivamente ³³. Pelo fato de terem sido aprovados para uso há menos de duas décadas, ainda existem lacunas no conhecimento sobre estas drogas.

A classe dos IChE congrega moléculas que compartilham o mecanismo básico de ação, mas que são de classes farmacológicas distintas: a tacrina pertence à classe das acridinas, o donepezil é uma piperidina, a rivastigmina é classificada como carbamato, enquanto a galantamina é um alcalóide fenantreno ²⁶.

Eles podem ainda ser divididos, por sua ação farmacológica, em reversíveis e irreversíveis, apesar de atualmente preferir-se dividi-los de acordo com a duração da inibição. Dentre os fármacos aprovados, todos são considerados reversíveis, exceto a rivastigmina que é tida como pseudo-irreversível ²⁶. De acordo com o critério mais atual, donepezil, galantamina e tacrina seriam considerados de curta ação, enquanto a rivastigmina teria ação intermediária ³⁴.

Com relação à seletividade dos compostos sobre as colinesterases, estima-se que donepezil e galantamina tenham mais ação sobre AChE em relação à BChE, enquanto a tacrina se comportaria de maneira exatamente oposta. Já a rivastigmina possui igual afinidade pelos dois subtipos de enzimas ³⁰.

No passado apenas o donepezil permitia administração uma vez ao dia; hoje, através de modificações nas vias de administração, os três principais IChE's possuem esta comodidade posológica, tanto pela aplicação do *patch* de rivastigmina quanto pelo uso da formulação de liberação prolongada da galantamina. Enquanto a rivastigmina se diferencia por possuir, dentre os fármacos mais utilizados, a capacidade de inibir a BChE, a galantamina apresenta a propriedade de modular receptores nicotínicos, o que poderia contribuir para o aumento da atividade colinérgica e trazer benefício terapêutico adicional ^{30, 35}.

1.2.1 Eficácia

Os IChE tiveram sua eficácia avaliada em diversos estudos e se mostraram capazes de determinar uma pequena, mas significativa mudança nos escores usados para avaliar o desempenho cognitivo e funcional dos pacientes. Uma revisão feita pela Cochrane ³⁶ utilizando 10 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo, encontrou uma redução média de 2,7 pontos na *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive section* (ADAS-Cog), que em uma escala de 70 pontos é capaz de avaliar a capacidade cognitiva, sendo valores mais altos indicativos de pior desempenho ³⁷. Nesta

mesma revisão evidenciou-se ainda que houve melhora na impressão global dos médicos que assistiam os pacientes, além de ter havido melhora em índices que medem atividades de vida diária e alterações comportamentais ³⁶. Outras revisões tiveram resultados semelhantes, indicando haver resultados modestos mas significantes com o uso dos IChE ^{38, 39}.

Estudos avaliando donepezil mostraram haver um aumento de 1,6 pontos no MEEM na décima segunda semana de tratamento e de 1,1 ponto na vigésima quarta semana ⁴⁰, e que esta melhora é perdida após três semanas de descontinuação da droga ⁴¹. Constatou-se que o uso do donepezil mantém os escores da ADAS-cog e da *Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes* (CDR-SB)⁴² em níveis acima ou perto daqueles da linha de base nos primeiros seis a nove meses de tratamento ⁴³. Mostrou-se ainda que o seu uso a longo prazo é bem tolerado e é capaz de diminuir as taxas de declínio nas escalas de avaliação de demência, ao passo que sem o tratamento, estima-se uma redução no escore do MEEM de cerca de 2,8 pontos por ano ^{40, 43}.

Apesar de ser sugerida uma possível diferença de eficácia entre as diferentes drogas ⁴⁴, a maior parte dos trabalhos mostra não haver evidências de superioridade entre elas ^{36, 39}.

Contra-indicações pelo menos relativas ao uso dos IChE são: asma, úlcera gástrica ou péptica, diarreia crônica, bradicardia e/ou bloqueio de ramo ³⁵, glaucoma de ângulo fechado e doença do nó sinusal ³⁹.

Os IChE possuem ação sistêmica, o que significa dizer que atuam tanto no SNC - alvo terapêutico – quanto na periferia, determinando os efeitos adversos. Os sistemas mais afetados são o trato gastrointestinal, os sistemas cardiovascular e neuromuscular e o SNC. Dentre os efeitos gastrintestinais destacam-se náusea, vômitos, diarreia e dor abdominal, que podem, como consequência, levar a anorexia e perda de peso. Efeitos adversos cardiovasculares mais comuns são bradicardia, tontura e, indiretamente, astenia e fadiga. Câimbras e fraqueza muscular além de insônia, pesadelos, agitação e sintomas tipo pânico perfazem os outros efeitos adversos ^{34, 45}.

Estima-se que 15% dos pacientes em uso da droga durante ensaios clínicos abandonem o tratamento, contra apenas 9% daqueles usando placebo, e que, entre os grupos de tratamento ativo e placebo, 72% e 82% chegam ao final do estudo, respectivamente ⁴⁶. Sugere-se que as altas taxas de efeitos adversos nos ensaios clínicos sejam devidas ao aumento das doses a intervalos pré-definidos e que, com aumentos mais graduais e individualizados, poder-se-ia aumentar a tolerabilidade do tratamento ⁴⁷.

1.2.2 Efeitos adversos cardiovasculares dos IChE

Existe um interesse especial sobre os efeitos cardiovasculares e suas possíveis consequências, uma vez que a população para a qual são prescritos os IChE é constituída de idosos, nos quais é bastante frequente, senão a regra, a presença de comorbidades e uso de outras drogas ⁴⁸. Esta situação é, de certa forma, ainda mais complicada do que aquela prevista nos ensaios clínicos conduzidos para a aprovação das drogas, em que os pacientes selecionados, usualmente, não possuem comorbidades e não utilizam outros medicamentos. A este respeito, um estudo canadense mostrou que, daqueles pacientes que fazem uso de donepezil na província de Ontario, cerca de 51% a 78% seriam inelegíveis para participar dos estudos clínicos com as drogas, o que quer dizer que menos da metade dos pacientes que recebem a droga na prática clínica perfazem a população avaliada para aprovação da medicação ⁴⁹. Isto inspira maiores cuidados no acompanhamento clínico dos pacientes e aponta para a necessidade de estudos que utilizem populações que reflitam, mais fielmente, os indivíduos em uso dos IChE.

A literatura é profícua em relatos de caso de alterações cardiovasculares relacionadas ao uso de IChE. Rivastigmina ⁵⁰ e donepezil ⁵¹ foram imputados em casos de bloqueio atrioventricular completo (BAVT), tendo havido, com o último, associação de BAVT à taquiarritmia ventricular. Relataram-se também dois casos de aumento do intervalo QT corrigido (QTc) do eletrocardiograma (ECG) ⁵², sendo que em um deles esta alteração resultou no desenvolvimento de *torsade de pointes* ⁵³.

Síncope é um efeito adverso relatado com possíveis consequências graves para o paciente. Os relatos na literatura são predominantemente relacionados ao uso de donepezil, e em um deles diagnosticou-se síndrome cardioinibitória do seio carotídeo secundária ao uso do fármaco ⁵⁴. Em um relato de três casos de pacientes em uso de donepezil que apresentaram síncope, em dois documentou-se bradiarritmia e no terceiro, esta foi considerada provável ⁵⁵. Outro estudo, em que foram avaliados 16 idosos que apresentaram síncope durante o tratamento com donepezil, constatou que a causa para o evento pôde ser determinada em 69% dos casos, sendo os diagnósticos mais comuns síndrome do seio carotídeo, BAVT, disfunção do nó sinusal, hipotensão ortostática grave e fibrilação atrial paroxística ⁵⁶. Em uma coorte de 19.803 pacientes em uso de IChE na província de Ontario no Canadá, observou-se que estes pacientes apresentavam um risco relativo de 1,76 de se apresentarem ao hospital após episódio sincopal. Isto foi acompanhado do aumento dos riscos de necessitarem assistência médica para eventos relacionados à síncope como bradicardia, inserção de marcapasso permanente, e fratura de quadril, que coloca o idoso sob alto risco de declínio funcional, institucionalização e morte ⁵⁷.

A partir de dados dos ensaios clínicos randomizados, estimam-se frequências aproximadas de 1% a 10% de tonteira e síncope; 0,01% a 1% de bradicardia, arritmias atriais, infarto do miocárdio, e angina; e uma incidência de 0,001% a 0,1% de bloqueios sino-atrial e atrioventricular ⁵⁸.

Um relatório da Organização Mundial de Saúde, utilizando dados de vigilância farmacológica australianos, encontrou maior número de notificações de arritmias cardíacas com donepezil (235 casos) quando comparado aos outros IChE (82 casos com rivastigmina e 54 com galantamina). No entanto, quando se analisa o número de prescrições de cada droga, fica claro que este fato se relaciona ao uso mais disseminado do donepezil ⁵⁹. Confirmando estes dados, a análise dos poucos estudos que comparam diretamente as diferentes drogas desta classe não encontrou diferença no perfil de efeitos adversos cardiovasculares entre as drogas ³⁶.

Um estudo desenhado para avaliar especificamente efeitos cardiovasculares do donepezil encontrou redução da frequência cardíaca e aumento do intervalo PRi do ECG apenas em pacientes que não estavam em uso de drogas com ação cronotrópica ou dromotrópica negativa, sem que houvesse maiores alterações no ECG ⁶⁰. Por outro lado, Dunn e colaboradores não observaram alterações no ritmo cardíaco numa coorte de 1762 pacientes utilizando donepezil por seis meses ⁶¹. Na mesma linha, uma revisão de dados de quatro grandes estudos de fase III da rivastigmina, não encontrou alterações significativas no ECG durante o tratamento ⁶².

A despeito da sabida influência dos IChE sobre o aparelho cardiovascular não existe consenso sobre a maneira de se fazer o acompanhamento dos pacientes sob esta óptica. Alguns autores ⁵⁸, apoiados na baixa incidência de alterações eletrocardiográficas com os IChE, acreditam não haver benefício em se fazer um ECG de base ou a intervalos regulares, apesar de orientarem uma avaliação cardiológica para pacientes selecionados ⁶³. Outros, imbuídos da cautela que deve cercar a utilização de drogas relativamente recentes, advogam a realização do exame antes e durante o uso dos IChE ^{1, 53, 64}.

A ação sistêmica dos fármacos determina que locais onde exista transmissão colinérgica sofram influência destas substâncias. Sabe-se que a ACh é o mediador químico necessário para a transmissão do impulso nervoso em todas as fibras pré-ganglionares do sistema nervoso autônomo (SNA), em todas as fibras parassimpáticas pós-ganglionares e em algumas fibras simpáticas pós-ganglionares. Além disso, a ACh é o transmissor neuro-humoral do nervo motor do músculo estriado (placa mioneural) e de algumas sinapses interneuronais no SNC. Diante destes fatos infere-se que o uso dos IChE terá influência sobre o SNA.

1.3 Sistema Nervoso Autônomo

O SNA é a porção do SNC que controla a maioria das funções viscerais do organismo, possuindo a capacidade de ocasionar mudanças rápidas e

intensas nestas funções. Os impulsos levados por este sistema têm origem em centros localizados na medula espinhal, tronco cerebral e hipotálamo, além do córtex límbico. Ele possui duas subdivisões: o sistema simpático e o parassimpático, que de maneira geral possuem ações antagônicas na maioria dos órgãos em que atuam, de forma a gerar um estado de relativo equilíbrio dinâmico.

O sistema simpático tem origem em segmentos medulares localizados entre T1 e L2, de onde saem fibras nervosas que se projetam para a cadeia simpática e daí para os tecidos e órgãos que inerva. Já as fibras nervosas do sistema parassimpático deixam o SNC através dos nervos cranianos e pela parte sacral da medula espinhal. O neurotransmissor de todos os neurônios pré-ganglionares é a ACh, sem exceção. Todos os neurônios pós-ganglionares do sistema parassimpático são colinérgicos, ao passo que a maioria dos neurônios pós-ganglionares simpáticos são adrenérgicos, à exceção de fibras que inervam glândulas sudoríparas, músculos piloerectores e alguns vasos sanguíneos, que são colinérgicas.

O coração é ricamente inervado pelo SNA, em especial por seu ramo parassimpático. A atividade cardíaca é geralmente aumentada pela ação do sistema simpático, tanto pelo aumento da frequência (cronotropismo) quanto da força contrátil (inotropismo). Com a estimulação parassimpática, tem-se o exato oposto, qual seja, a redução tanto da frequência quanto da força de contração. Os vasos sanguíneos sistêmicos, em especial os esplâncnicos, respondem com constrição ao estímulo simpático, enquanto o estímulo parassimpático pouco modifica o tônus vasomotor. Situação semelhante se dá com a pressão arterial sistêmica, que aumenta com a ativação simpática e se reduz com o estímulo parassimpático.

Um importante reflexo para o controle da pressão arterial mediado pelo SNA é o reflexo barorreceptor. Quando há aumento na pressão arterial, estimulam-se receptores de estiramento, chamados barorreceptores, localizados nas paredes das principais artérias. A este estímulo tem-se como resposta o envio de sinais ao tronco encefálico, mais especificamente ao centro vasomotor, localizado na substância reticular do bulbo e no terço inferior da

ponte. Este estímulo gera a inibição de impulsos simpáticos e o aumento de estímulos parassimpáticos ao coração, levando à normalização da pressão arterial. Este reflexo é muito importante para a manutenção da pressão arterial durante a mudança de posição, já que, ao se adotar a posição ortostática, há tendência à redução desta na parte superior do corpo, o que poderia levar à síncope. Para que isto não ocorra, o reflexo barorreceptor é ativado a partir da diminuição do estiramento dos receptores nas paredes arteriais, o que gera uma descarga simpática capaz de aumentar a pressão arterial sistêmica, impedindo assim a hipoperfusão cerebral. Por ser capaz de conter variações amplas da pressão arterial, considera-se o sistema barorreceptor como sistema de tamponamento pressórico ²⁸.

Como pôde ser visto, existe íntima relação entre o SNA e o sistema cardiovascular, em especial, o coração. Levando-se em conta que todos os neurônios pré-ganglionares e os neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático são colinérgicos, pode-se esperar que, com o uso dos IChE e o conseqüente aumento da disponibilidade de ACh na fenda sináptica, ocorram alterações na função cardiovascular. Uma das formas de se avaliar o SNA e sua ação sobre o coração é através da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

1.4 Variabilidade da frequência cardíaca

A análise da VFC é um método não invasivo de avaliação do SNA, cujo objeto de estudo é a oscilação do intervalo entre batimentos cardíacos consecutivos. Inicialmente desenvolvido na década de 1960, o método surgiu a partir da observação feita de que o sofrimento fetal era precedido por alterações do intervalo entre os batimentos cardíacos, antes mesmo que qualquer alteração acontecesse na frequência cardíaca. Em 1981, começou-se a usar a análise espectral da VFC como modo de se avaliar quantitativamente o controle cardiovascular batimento-a-batimento ⁶⁵. Existem duas abordagens para a medida da VFC: uma análise no domínio do tempo, em que se utilizam índices da dispersão dos intervalos R-R normais em torno da média ⁶⁶, e a

análise no domínio da frequência, que será mais bem explorada neste estudo e à qual nos referiremos.

Os ciclos sinusais não possuem a mesma duração, e sabe-se que a frequência cardíaca é influenciada por dois fatores: o disparo intrínseco das células marcapasso do nó sinoatrial e as influências do SNA⁶⁷. Estas são determinadas por movimentos respiratórios alterando o tônus vagal ou por mudanças na atividade simpática global⁶⁸.

A técnica consiste na gravação do ECG de repouso por períodos variáveis, podendo ser de alguns poucos minutos (dois a cinco minutos). A partir deste registro, são medidos os intervalos entre os batimentos consecutivos (intervalo R-R, medido em milissegundos-ms), cujos valores são plotados em um gráfico chamado tacograma. A partir deste tacograma e através de algoritmos matemáticos obtém-se a análise espectral, donde derivam a densidade da potência espectral (PSD, do inglês *power spectral density*), que é medida pela área sob a curva no gráfico, sendo portanto expressa em ms^2/Hz . Divide-se a PSD em bandas de frequências (expressas em Hz), a saber: muito baixa frequência (MBF), indo de 0,01 a 0,04Hz; baixa frequência (BF), indo de 0,04 a 0,15Hz; e alta frequência (AF) compreendendo a faixa de 0,15 a 0,4Hz^{65, 68, 69}. Pode-se, ainda, expressar os valores dos componentes da análise espectral em unidades normalizadas (UN), a partir da divisão do valor de determinado componente pelo total da variação⁶⁹. Os algoritmos utilizados podem ser a transformação rápida de Fourier (FFT, do inglês *Fast Fourier transform*), um método não-paramétrico, ou o método autorregressivo (AR). Estes dois métodos fornecem resultados que, apesar de não poderem ser intercambiáveis em termos numéricos, evidenciam boa correlação de achados⁷⁰. Considera-se que na análise espectral, a divisão dos componentes em bandas seria equivalente a se decompor o som de uma orquestra sinfônica (a modulação global do SNA) em suas notas subjacentes⁷¹.

O uso de gravações de períodos curtos (em geral de alguns minutos) permite que se utilizem como parâmetros a avaliação dos componentes BF, AF

e a sua relação BF/AF, uma vez que para gravações de menos de 24 horas, o componente de MBF e a PSD não devem ser utilizados ^{65, 71}.

Vários estudos avaliaram o significado fisiológico dos componentes da VFC. Sabe-se que o componente BF reflete a modulação tanto do ramo simpático quanto do parassimpático sobre o coração, enquanto AF é determinado exclusivamente pelas aferências vagais. Através da análise da relação BF/AF tem-se idéia do balanço simpato-vagal do SNA . Já a faixa de MBF é pouco conhecida e especula-se que esteja relacionada a mecanismos termorreguladores e ao sistema renina-angiotensina ⁶⁸.

Observou-se que, durante a mudança da posição supina para a ortostática, ocorre redução do poder espectral total e dos valores absolutos de BF e AF, apesar de haver um aumento relativo do componente BF. Posto de outra maneira, tem-se que, durante o teste de inclinação, apesar de haver uma ligeira redução da variância total, há um predomínio expressivo do componente BF, que pode ser visto através de seu aumento em unidades normalizadas. Sendo assim, pode-se concluir que mudanças na relação BF/AF, e não aumentos de BF, são mais indicativas de dominância simpática no balanço simpato-vagal ⁶⁷. Outras situações em que há aumento do componente BF são condições de estresse mental (como a realização de operações aritméticas) e atividade física moderada. De maneira inversa, há aumento de AF quando se faz respiração controlada, estimulação fria da face ou estímulo rotacional ⁶⁵. O componente AF pode ser completamente abolido pela administração de atropina, o que confirma sua natureza integralmente relacionada ao componente vagal ⁷².

Observou-se que a análise espectral da VFC possui boa correlação com medidas invasivas do controle cardiovascular, como o monitoramento intra-arterial da pressão arterial ⁷³ e que seus valores apresentam pequena variação interindividual, fazendo desta técnica uma excelente ferramenta para o estudo da afluência autonômica ao coração ⁷¹. Todos estes fatores somados fazem com que a análise espectral da VFC seja considerada de grande valia para se ter informações detalhadas sobre os efeitos autonômicos de terapias em seres humanos ⁷¹.

Diversas condições fisiológicas e patológicas foram avaliadas utilizando-se a análise espectral da VFC. Em algumas condições clínicas, como em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, com neuropatia diabética, em pacientes pós infarto agudo do miocárdio e em doentes renais terminais, evidenciou-se redução da VFC ^{65, 67, 71}. Estudos com indivíduos saudáveis de meia-idade e idosos mostraram haver redução tanto da VFC total quanto de seus componentes com o avançar da idade ^{74, 75}. Em um destes estudos mostrou-se que até os 50 anos de idade há diferença entre os gêneros, de tal maneira que na população feminina há predomínio parassimpático e na masculina preponderância do componente simpático e que, a partir de então, desapareceria esta diferença ⁷⁵.

Em idosos sem demência, encontrou-se associação entre a redução da VFC e declínio cognitivo e, mais especificamente, mostrou-se relação entre o componente de AF e componentes isolados da avaliação cognitiva como memória de curta-duração, atenção e fluência verbal ⁷⁶. Segundo os autores deste estudo, apesar de indivíduos com demência terem sido excluídos, é possível que houvesse na população estudada indivíduos com comprometimento cognitivo leve, que é uma condição sabidamente relacionada tanto com maior risco de desenvolvimento de demência quanto com aumento de mortalidade ⁷⁷.

As implicações clínicas destas alterações da VFC já foram alvo de inúmeros estudos. Um dos mais importantes, da década de 1980, mostrou haver um aumento de cerca de cinco vezes na mortalidade de pacientes pós-IAM que apresentavam redução da VFC ⁷⁸. Em coortes de idosos e homens de meia idade encontraram-se aumentos consistentes da mortalidade por todas as causas naqueles que apresentavam valores reduzidos de VFC ^{79, 80}. Em um destes estudos, sugeriu-se inclusive que reduções nestes parâmetros seriam fatores preditores mais importantes do que fatores de risco cardiovascular tradicionais, como hipercolesterolemia, hipertensão arterial e tabagismo ⁸¹.

1.4.1 Variabilidade da frequência cardíaca e o sistema nervoso autônomo na demência

Idosos saudáveis, em virtude de alterações degenerativas próprias do processo de envelhecimento, apresentam prevalência aumentada de quedas e outras formas de instabilidade neurovascular. Este quadro torna-se mais exacerbado em idosos com síndrome demencial, uma vez que alterações degenerativas são mais proeminentes e há maior comprometimento de estruturas como o hipotálamo e o *locus coeruleus*, intimamente envolvidas no controle do SNA⁸². Isto pôde ser confirmado por um estudo que comparou a incidência de lesões relacionadas a quedas entre idosos saudáveis e pacientes com DA; as incidências foram de, respectivamente, 11% e 41%, determinando uma razão de chance (*odds ratio*) para estas lesões de 6,4 para os indivíduos com a doença⁸³. Observou-se em outro estudo que pacientes com DA apresentavam incidência de múltiplas quedas (conceituada como mais de cinco episódios), em três meses de acompanhamento, de cerca de 6%⁸⁴. De maneira geral, estimou-se em 57% a prevalência de instabilidade neurovegetativa em pacientes com DA, o que engloba quadros de hipotensão ortostática, síncope vasovagal e hipersensibilidade do seio carotídeo⁸⁵.

Vários trabalhos foram conduzidos para se estudar o funcionamento do SNA na DA e, de maneira geral, apesar de não apresentarem resultados totalmente concordantes, são consonantes na presença de disfunção autonômica. No primeiro estudo a avaliar a VFC na DA, Aharon-Peretz e colaboradores⁸⁶ evidenciaram exacerbação do sistema simpático com relativa depressão do sistema parassimpático. Vitiello e colaboradores⁸⁷, encontraram déficit da resposta pressórica à tomada de posição ortostática em pacientes com DA, a despeito de não haver diferenças entre parâmetros basais e medidas de catecolaminas em qualquer das posições. Na mesma direção, Elmstahl e colegas⁸⁸ encontraram, em pacientes com DA, maior queda na PA média durante o teste de inclinação e menor desaceleração da FC após a aceleração inicial, resultados que sugerem disfunção simpática e parassimpática, respectivamente. Da mesma maneira, outro grupo sueco observou, em 29 portadores de DA, disfunção autonômica global, a partir da realização de vários testes para disautonomia⁸⁹.

Outro estudo da década de 1990 demonstrou uma diminuição da função parassimpática (avaliada pela variação dos intervalos R-R) em repouso e

durante respiração profunda. Observou-se ainda uma resposta simpática (avaliada pelo teste de resposta simpática cutânea) preservada e ausência de diferença entre os grupos controle e DA no que se refere às alterações de PA e frequência cardíaca, levando os autores a concluir pela presença de uma função simpática normal em face de uma diminuição da função parassimpática⁸². Indo ao encontro dos achados de Vitiello, Ferini-Strambi e colaboradores, estudando a VFC durante o sono, não encontraram alteração no tônus vagal, mas demonstraram disfunção simpática em mais de um terço dos portadores de DA, o que seria imputado ao desequilíbrio de centros cardioregulatórios hipotalâmicos⁹⁰.

Um grupo de pesquisadores da Universidade de Valparaíso no Chile encontrou alteração autonômica em pacientes com DA apenas no teste 30:15, que é marcador da integridade da função cardiovagal, e que a disfunção neste teste se relacionava a alterações em avaliações neuropsiquiátricas, como o MEEM, a escala Blessed⁹¹ e três itens no Inventário Neuro-Psiquiátrico (*Neuropsychiatric Inventory*; NPI)⁹², a saber: apatia, delírios e comportamento motor aberrante. Os autores concluem que a disfunção autonômica não é marca da DA e que o mecanismo da instabilidade cardiovascular está provavelmente relacionado à modulação córtico/subcortical deficiente e não a alterações de reflexos do tronco encefálico ou de vias de saída de impulsos nervosos⁹³.

Estudando a VFC tanto no domínio do tempo quanto da frequência e medidas do ECG de repouso em indivíduos com DA, comprometimento cognitivo leve e controles, Zulli e colaboradores⁹⁴ encontraram reduções nos valores da VFC nos dois grupos de estudo, sendo maior o déficit do grupo com DA em relação àquele com comprometimento cognitivo leve. O mesmo ocorreu com valores do intervalo QTc do ECG e da dispersão do QTc (QTD), em que se encontrou correlação entre maiores valores destes parâmetros e declínio cognitivo. Os autores concluíram haver correlação entre a diminuição progressiva dos valores da VFC e o grau de declínio cognitivo, sendo o mesmo verdade para o aumento progressivo dos valores do QTc e QTD.

Um mesmo grupo de pesquisadores britânicos encontrou resultados conflitantes ao avaliarem a função autonômica de pacientes com DA e outros tipos de demência. Em um primeiro estudo avaliando 14 casos de DA, 20 de DV e 80 controles, estes autores não encontraram qualquer diferença entre os grupos no que se refere à análise espectral da VFC ⁹⁵. Em um segundo estudo, utilizando além da VFC, outras ferramentas para avaliar disautonomia, os autores encontraram maior queda na pressão arterial (PA) durante o ortostatismo na DA, comparando-se aos controles. Eles concluíram que, afóra a maior prevalência de hipotensão ortostática, pacientes com DA têm a função autonômica relativamente preservada ⁹⁶.

Até o momento existem apenas dois trabalhos brasileiros avaliando esta questão. No primeiro estudo, os autores encontraram uma redução do componente AF em ortostatismo e observaram que, na posição supina, há aumento relativo do simpático – evidenciado por valores maiores de BF normalizada – aliado à depressão do parassimpático – valores menores de AF - tendendo à significância estatística ($p=0,07$). Com isso teve-se como resultado o aumento da relação BF/AF na posição supina, indicando a predominância simpática no balanço simpato-vagal ⁹⁷.

Mais recentemente, o mesmo grupo de pesquisadores brasileiros encontrou correlação entre piores resultados nos testes cognitivos (CAMCOG) e valores mais baixos dos componentes parassimpáticos em ortostatismo no domínio do tempo. Encontrou-se ainda correlação positiva entre o resultado no CAMCOG e valores do componente AF em ambas as posições ⁹⁸.

1.4.2 Variabilidade da frequência cardíaca e inibidores da colinesterase

Existem, até o momento, apenas três estudos que avaliaram os efeitos dos IChE sobre a VFC. O primeiro deles, publicado em 1998, utilizou o IChE eptastigmina (não disponível para uso clínico), que foi administrado a 12 pacientes com DA e a 10 controles durante um mês. Observou-se que, antes do tratamento, os pacientes apresentavam valores reduzidos da PSD e dos

componentes isolados da VFC, além de não apresentarem as alterações fisiológicas de BF, AF e BF/AF durante a manobra de inclinação. Demonstrou-se também que, após um mês de uso da droga não havia alteração dos valores em repouso e que os déficits ao *tilt*, do grupo com DA eram corrigidos, o que determinou comportamento semelhante ao grupo controle. Sugeriu-se, assim, que os déficits autonômicos da DA poderiam ser corrigidos pelo uso do IChE ⁹⁹.

Os outros dois estudos utilizaram o donepezil, que é até hoje utilizado clinicamente. Masuda e colaboradores avaliaram 17 pacientes com DA antes e durante o uso de 5mg/dia de donepezil por seis semanas. Com apenas 10 pacientes tendo conseguido completar a monitorização pelo Holter, eles mostraram haver reduções estatisticamente significantes nos componentes de BF e AF, sendo a diminuição mais pronunciada no último. Isto fez com que houvesse aumento, também estatisticamente significativo, na relação BF/AF, indicando um desvio no equilíbrio autonômico em direção ao predomínio simpático. Houve ainda redução não significativa da FC e aumento estatisticamente significativo da PA diastólica, enquanto a PA sistólica manteve-se inalterada ¹⁰⁰.

McLaren e colaboradores estudaram sete pacientes com DA que utilizaram 5mg/dia de donepezil durante uma semana, quando então passaram a receber doses de 10mg/dia. Eles observaram redução estatisticamente significativa do componente AF durante o tratamento e um aumento tanto do valor normalizado de BF, quanto da relação BF/AF que tenderam à significância, com valores de *p* de 0,07 e 0,06, respectivamente ¹⁰¹.

Estes achados intrigaram os autores, na medida em que se esperava um aumento do componente de AF (que reflete a atividade vagal) uma vez que haveria potencialização do tônus vagal com a maior disponibilidade de ACh determinada pelos IChE. No entanto, não foi isto que aconteceu. Diante desta questão especulou-se que, através do estímulo colinérgico constante sobre o coração, perder-se-ia a variabilidade da duração do ciclo cardíaco determinada pelos diferentes efeitos que o estímulo colinérgico causa no nó sinusal, a depender do momento em que acontece o estímulo. Isto determina, por sua vez, uma estimulação colinérgica tônica e não fásica, como acontece

fisiologicamente. Sendo assim, diante de um estímulo colinérgico constante ocorreria um prolongamento fixo do ciclo cardíaco, ocasionando uma diminuição das variações batimento-a-batimento, cuja consequência seria a diminuição do componente AF ¹⁰².

1.5 Referências bibliográficas

1. Burns A, Iliffe S. Dementia. *BMJ* 2009;338:b75.
2. Caramelli P, Barbosa MT. How to diagnose the four most frequent causes of dementia? *Rev Bras Psiquiatr* 2002;24(Supl I):7-10.
3. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004 Jul 1;351(1):56-67.
4. Cummings JL, Vinters HV, Cole GM, Khachaturian ZS. Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology* 1998 Jul;51(1 Suppl 1):S2-17; discussion S65-7.
5. Nitrini R, Bottino CM, Albala C, Custodio Capunay NS, Ketzoian C, Llibre Rodriguez JJ, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr* 2009 Aug;21(4):622-30.
6. Herrera E, Jr., Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002 Apr-Jun;16(2):103-8.
7. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005 Dec 17;366(9503):2112-7.
8. Wimo A, Winblad B, Aguero-Torres H, von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003 Apr-Jun;17(2):63-7.
9. Cummings JL, Cole G. Alzheimer disease. *JAMA* 2002 May 8;287(18):2335-8.
10. Verhey FRJ. Alois Alzheimer (1864-1915). *J Neurology* 2009;256:502-3.
11. Morris JC. Dementia update 2005. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005 Apr-Jun;19(2):100-17.
12. Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA* 2004 Dec 15;292(23):2901-8.
13. American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
14. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984 Jul;34(7):939-44.

15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 Nov;12(3):189-98.
16. Feldman HH, Jacova C, Robillard A, Garcia A, Chow T, Borrie M, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. *CMAJ* 2008 Mar 25;178(7):825-36.
17. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Hsiung GY, MacKnight C, Sadovnick AD. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ* 2008 Feb 26;178(5):548-56.
18. Barnes DE, Covinsky KE, Whitmer RA, Kuller LH, Lopez OL, Yaffe K. Predicting risk of dementia in older adults: The late-life dementia risk index. *Neurology* 2009 Jul 21;73(3):173-9.
19. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010 Jan 28;362(4):329-44.
20. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* 1997 Jul-Aug;18(4):351-7.
21. Caramelli P, Robitaille Y, Laroche-Cholette A, Nitrini R, Gauvreau D, Joannette Y, et al. Structural correlates of cognitive deficits in a selected group of patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998 Oct;11(4):184-90.
22. Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976 Dec 25;2(8000):1403.
23. Bowen DM, Smith CB, White P, Davison AN. Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain* 1976 Sep;99(3):459-96.
24. Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, Bergmann K, Gibson PH, Perry RH. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J* 1978 Nov 25;2(6150):1457-9.
25. Spiegel R, Fatemi SH. *Psychopharmacology : an introduction*. 4th ed. Chichester, West Sussex, England ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2003.
26. Cummings JL. Cholinesterase inhibitors: A new class of psychotropic compounds. *Am J Psychiatry* 2000 Jan;157(1):4-15.
27. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 Feb;66(2):137-47.
28. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
29. Goodman LS, Gilman A, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
30. Jann MW, Shirley KL, Small GW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(10):719-39.

31. Nordberg A, Svensson AL. Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease: a comparison of tolerability and pharmacology. *Drug Saf* 1998 Dec;19(6):465-80.
32. Rodda J, Walker Z. Ten years of cholinesterase inhibitors. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009 May;24(5):437-42.
33. Gomes AM, Koszuoski R. Evidências atuais do impacto terapêutico dos inibidores da acetilcolinesterase no transtorno cognitivo leve e na demência vascular. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* 2005;27(2):197-205.
34. Bentue-Ferrer D, Tribut O, Polard E, Allain H. Clinically significant drug interactions with cholinesterase inhibitors: a guide for neurologists. *CNS Drugs* 2003;17(13):947-63.
35. Grutzendler J, Morris JC. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Drugs* 2001;61(1):41-52.
36. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(1):CD005593.
37. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984 Nov;141(11):1356-64.
38. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008 Mar 4;148(5):379-97.
39. Qaseem A, Snow V, Cross JT, Jr., Forciea MA, Hopkins R, Jr., Shekelle P, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2008 Mar 4;148(5):370-8.
40. Froelich L, Gertz HJ, Heun R, Heuser I, Jendroska K, Kornhuber J, et al. Donepezil for Alzheimer's disease in clinical practice--The DONALD Study. A multicenter 24-week clinical trial in Germany. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18(1):37-43.
41. Greenberg SM, Tennis MK, Brown LB, Gomez-Isla T, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Donepezil therapy in clinical practice: a randomized crossover study. *Arch Neurol* 2000 Jan;57(1):94-9.
42. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993 Nov;43(11):2412-4.
43. Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, Ieni JR. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000 May;10(3):195-203.
44. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008;3(2):211-25.

45. Gauthier S. Cholinergic adverse effects of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: epidemiology and management. *Drugs Aging* 2001;18(11):853-62.
46. Evans JG, Wilcock G, Birks J. Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004 Sep;7(3):351-69.
47. Jackson S, Ham RJ, Wilkinson D. The safety and tolerability of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol* 2004 Nov;58 Suppl 1:1-8.
48. Schubert CC, Boustani M, Callahan CM, Perkins AJ, Carney CP, Fox C, et al. Comorbidity profile of dementia patients in primary care: are they sicker? *J Am Geriatr Soc* 2006 Jan;54(1):104-9.
49. Gill SS, Bronskill SE, Mamdani M, Sykora K, Li P, Shulman KI, et al. Representation of patients with dementia in clinical trials of donepezil. *Can J Clin Pharmacol* 2004 Fall;11(2):e274-85.
50. Kayrak M, Yazici M, Ayhan SS, Koc F, Ulgen MS. Complete atrioventricular block associated with rivastigmine therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2008 Jun 1;65(11):1051-3.
51. Suleyman T, Tefvik P, Abdulkadir G, Ozlem S. Complete atrioventricular block and ventricular tachyarrhythmia associated with donepezil. *Emerg Med J* 2006 Aug;23(8):641-2.
52. Walsh E, Dourish J. Prolonged QT interval with rivastigmine. *Br J Psychiatry* 2002 May;180:466.
53. Leitch A, McGinness P, Wallbridge D. Calculate the QT interval in patients taking drugs for dementia. *BMJ* 2007 Sep 15;335(7619):557.
54. Newby VJ, Kenny RA, McKeith IG. Donepezil and cardiac syncope: case report. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004 Nov;19(11):1110-2.
55. Bordier P, Garrigue S, Barold SS, Bressolles N, Lanusse S, Clementy J. Significance of syncope in patients with Alzheimer's disease treated with cholinesterase inhibitors. *Europace* 2003 Oct;5(4):429-31.
56. Bordier P, Lanusse S, Garrigue S, Reynard C, Robert F, Gencel L, et al. Causes of syncope in patients with Alzheimer's disease treated with donepezil. *Drugs Aging* 2005;22(8):687-94.
57. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li P, Normand SL, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009 May 11;169(9):867-73.
58. Rowland JP, Rigby J, Harper AC, Rowland R. Cardiovascular monitoring with acetylcholinesterase inhibitors: a clinical protocol. *Advances in Psychiatric Treatment* 2007;13:178-84.
59. World Health Organization WHO. Cholinesterase inhibitors and cardiac arrhythmias. *WHO Drug Information - Safety and efficacy issues* 2004;18:273-4.
60. Bordier P, Garrigue S, Lanusse S, Margaine J, Robert F, Gencel L, et al. Cardiovascular effects and risk of syncope related to donepezil in patients with Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2006;20(5):411-7.

61. Dunn NR, Pearce GL, Shakir SA. Adverse effects associated with the use of donepezil in general practice in England. *J Psychopharmacol* 2000;14(4):406-8.
62. Morganroth J, Graham S, Hartman R, Anand R. Electrocardiographic effects of rivastigmine. *J Clin Pharmacol* 2002 May;42(5):558-68.
63. Ferreri F, Agbokou C, Gauthier S. Cardiovascular effects of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2007 Oct;163(10):968-74.
64. Malone DM, Lindsay J. Cholinesterase inhibitors and cardiovascular disease: a survey of old age psychiatrists' practice. *Age Ageing* 2007 May;36(3):331-3.
65. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996 Mar;17(3):354-81.
66. Grupi CJ, Moraes R. Variabilidade da frequência cardíaca: Conceito e utilidade clínica. In: Moffa PJ, Sanches PCR, editors. *Eletrocardiograma normal e patológico*. 7 ed. São Paulo: Roca; 2001. p. 839-63.
67. Ori Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH. Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Cardiol Clin* 1992 Aug;10(3):499-537.
68. Grupi CJ, de Brito FS, Uchida AH. Eletrocardiograma de longa duração: O sistema Holter. In: Moffa PJ, Sanches PCR, editors. *Eletrocardiograma normal e patológico*. 7 ed. São Paulo: Roca 2001. p. 801-38.
69. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991 Aug;84(2):482-92.
70. Pichon A, Roulaud M, Antoine-Jonville S, de Bisschop C, Denjean A. Spectral analysis of heart rate variability: interchangeability between autoregressive analysis and fast Fourier transform. *J Electrocardiol* 2006 Jan;39(1):31-7.
71. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994 May;127(5):1376-81.
72. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985 Jan;248(1 Pt 2):H151-3.
73. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986 Aug;59(2):178-93.
74. Fukusaki C, Kawakubo K, Yamamoto Y. Assessment of the primary effect of aging on heart rate variability in humans. *Clin Auton Res* 2000 Jun;10(3):123-30.

75. Kuo TB, Lin T, Yang CC, Li CL, Chen CF, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol* 1999 Dec;277(6 Pt 2):H2233-9.
76. Yang AC, Tsai SJ, Hong CJ, Yang CH, Hsieh CH, Liu ME. Association between heart rate variability and cognitive function in elderly community-dwelling men without dementia: a preliminary report. *J Am Geriatr Soc* 2008 May;56(5):958-60.
77. Gussekloo J, Westendorp RG, Remarque EJ, Lagaay AM, Heeren TJ, Knook DL. Impact of mild cognitive impairment on survival in very elderly people: cohort study. *BMJ* 1997 Oct 25;315(7115):1053-4.
78. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987 Feb 1;59(4):256-62.
79. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1997 May 15;145(10):899-908.
80. Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994 Aug;90(2):878-83.
81. Huikuri HV, Makikallio TH, Airaksinen KE, Seppanen T, Puukka P, Raiha IJ, et al. Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly. *Circulation* 1998 May 26;97(20):2031-6.
82. Wang SJ, Liao KK, Fuh JL, Lin KN, Wu ZA, Liu CY, et al. Cardiovascular autonomic functions in Alzheimer's disease. *Age Ageing* 1994 Sep;23(5):400-4.
83. Asada T, Kariya T, Kinoshita T, Asaka A, Morikawa S, Yoshioka M, et al. Predictors of fall-related injuries among community-dwelling elderly people with dementia. *Age Ageing* 1996 Jan;25(1):22-8.
84. Ballard CG, Shaw F, Lowery K, McKeith I, Kenny R. The prevalence, assessment and associations of falls in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999 Mar-Apr;10(2):97-103.
85. Ballard C, Shaw F, McKeith I, Kenny R. High prevalence of neurovascular instability in neurodegenerative dementias. *Neurology* 1998 Dec;51(6):1760-2.
86. Aharon-Peretz J, Harel T, Revach M, Ben-Haim SA. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiac innervation in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1992 Sep;49(9):919-22.
87. Vitiello B, Veith RC, Molchan SE, Martinez RA, Lawlor BA, Radcliffe J, et al. Autonomic dysfunction in patients with dementia of the Alzheimer type. *Biol Psychiatry* 1993 Oct 1;34(7):428-33.
88. Elmstahl S, Petersson M, Lilja B, Samuelsson SM, Rosen I, Bjuno L. Autonomic cardiovascular responses to tilting in patients with Alzheimer's disease and in healthy elderly women. *Age Ageing* 1992 Jul;21(4):301-7.

89. Algotsson A, Viitanen M, Winblad B, Solders G. Autonomic dysfunction in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1995 Jan;91(1):14-8.
90. Ferini-Strambi L, Smirne S. Cardiac autonomic function during sleep in several neuropsychiatric disorders. *J Neurol* 1997 Apr;244(4 Suppl 1):S29-36.
91. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968 Jul;114(512):797-811.
92. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 1997 May;48(5 Suppl 6):S10-6.
93. Idiaquez J, Sandoval E, Seguel A. Association between neuropsychiatric and autonomic dysfunction in Alzheimer's disease. *Clin Auton Res* 2002 Feb;12(1):43-6.
94. Zulli R, Nicosia F, Borroni B, Agosti C, Prometti P, Donati P, et al. QT dispersion and heart rate variability abnormalities in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005 Dec;53(12):2135-9.
95. Allan LM, Kerr SR, Ballard CG, Allen J, Murray A, McLaren AT, et al. Autonomic function assessed by heart rate variability is normal in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19(2-3):140-4.
96. Allan LM, Ballard CG, Allen J, Murray A, Davidson AW, McKeith IG, et al. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 Jul;78(7):671-7.
97. de Vilhena Toledo MA, Junqueira LF, Jr. Cardiac sympathovagal modulation evaluated by short-term heart interval variability is subtly impaired in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2008 Jun;8(2):109-18.
98. Toledo MA, Junqueira LF, Jr. Cardiac autonomic modulation and cognitive status in Alzheimer's disease. *Clin Auton Res* Feb;20(1):11-7.
99. Giubilei F, Strano S, Imbimbo BP, Tisei P, Calcagnini G, Lino S, et al. Cardiac autonomic dysfunction in patients with Alzheimer disease: possible pathogenetic mechanisms. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998 Dec;12(4):356-61.
100. Masuda Y, Kawamura A. Acetylcholinesterase inhibitor (donepezil hydrochloride) reduces heart rate variability. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003 Jan;41 Suppl 1:S67-71.
101. McLaren AT, Allen J, Murray A, Ballard CG, Kenny RA. Cardiovascular effects of donepezil in patients with dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15(4):183-8.
102. Masuda Y. Cardiac effect of cholinesterase inhibitors used in Alzheimer's disease--from basic research to bedside. *Curr Alzheimer Res* 2004 Nov;1(4):315-21.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

O objetivo principal deste trabalho foi avaliar os efeitos cardiovasculares e autonômicos dos inibidores da acetilcolinesterase (IChE) e o perfil clínico-cardiovascular dos pacientes com doença de Alzheimer (DA) e demência mista provenientes dos ambulatórios de Neurologia Cognitiva e Geriatria para os quais se prescreveram esta classe de drogas.

2.2. Objetivos Específicos

2.2.1. Avaliar o perfil clínico dos pacientes com DA e demência mista provenientes dos ambulatórios de Neurologia Cognitiva e Geriatria do HC-UFMG.

2.2.2. Estudar os efeitos dos IChE sobre o aparelho cardiovascular avaliando seus parâmetros como pressão arterial, frequência cardíaca, pesquisa de hipotensão ortostática, intervalos e dispersão da onda P e do intervalo QT ao eletrocardiograma de repouso.

2.2.3. Estudar os efeitos dos IChE sobre o sistema nervoso autônomo através da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca e seu comportamento na posição supina e em ortostatismo, verificando a influência de variáveis clínicas.

3. ARTIGO 1: ANÁLISE DO PERFIL CLÍNICO E DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER E DEMÊNCIA MISTA COM INDICAÇÃO DE USO DE INIBIDORES DA COLINESTERASE

3.1. Resumo

Pacientes com demência, em geral, são idosos e, com frequência, apresentam comorbidades. Possuem maior risco para instabilidade neurovascular e quedas e, além de usarem inúmeros medicamentos, recebem prescrição de drogas com ação central e sobre o sistema nervoso autônomo (SNA). O objetivo deste trabalho foi analisar o perfil clínico e a atividade do SNA de pacientes com demência mista (DM) e por Doença de Alzheimer (DA). Foram avaliados 54 pacientes (39 com DA e 15 com DM) com indicação de uso de inibidores da acetilcolinesterase (IChE) incluídos consecutivamente de outubro de 2008 a setembro de 2009. As avaliações consistiram de exame clínico, eletrocardiograma de repouso e da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca de gravações pelo sistema Holter digital. Resultados: Os pacientes avaliados, 61,1% do sexo feminino, apresentaram, em média, 77,1 anos de idade, 3,3 anos de escolaridade, pontuação de 16,4 no mini-exame do estado mental e o período de 26,2 meses entre o início dos sintomas e o diagnóstico. A quase totalidade (90,7%) apresentava comorbidades clínicas, sendo as mais comuns a hipertensão arterial, depressão e *diabetes mellitus*. Para o controle destas afecções cada paciente usava em média 3,7 drogas; 64% usavam antihipertensivos e 59% usavam psicofármacos. Trinta e um pacientes apresentavam alterações eletrocardiográficas e nove (16,6%) apresentaram hipotensão ortostática (HO). Esta apresentou associação com o diagnóstico de DM ($p=0,001$) e com valores mais baixos dos componentes de baixa frequência (BF) e de alta frequência (AF) na posição supina ($p=0,000$ e $p=0,017$), além de valores médios menores de BF em ortostatismo ($p=0,006$). O diagnóstico de DM se associou a menores valores de BF nas duas posições ($p=0,003$ e $p=0,007$), com tendência à significância do componente AF em ortostatismo ($p=0,055$). Concluiu-se que o perfil dos pacientes estudados demonstrou predominância do sexo feminino, baixa escolaridade, presença frequente de comorbidades, resultando no uso de vários fármacos. Houve um período longo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de demência. Foi

observada disfunção autonômica, resultando em hipotensão ortostática, principalmente naqueles pacientes com DM.

Palavras chaves: demência, sistema nervoso autônomo, análise espectral, hipotensão ortostática, perfil clínico.

3.2. Abstract

Demented patients usually are elderly and frequently have clinical co-morbidities. They bear a greater risk for neurovascular instability and falls and, besides taking several medications, they take drugs which affect the central nervous system and the autonomic nervous system (ANS). This study aimed at analyzing the clinical profile and the ANS of patients who have Alzheimer's disease (AD) and mixed dementia (MD). Fifty-four patients (39 AD and 15 MD patients) with indication to use acetylcholinesterase inhibitors were consecutively included in the study from October 2008 to September 2009. They were evaluated with a clinical exam, rest electrocardiogram and the spectral analysis of heart rate variability through digital Holter system recordings. Results: Among patients, 61.1% were female; they had, on average, 77.1 years-old, 3.3 years of schooling, 16.4 points on the Mini Mental State Examination; the gap between the beginning of symptoms and the diagnosis was 26.2 months. Almost all patients (90.7%) had at least one clinical co-morbidity, most commonly systemic arterial hypertension, depression and *diabetes mellitus*. In order to control these affections each patient took, on average, 3.7 drugs; 64% used antihypertensive and 59% used psychiatric drugs. Thirty-one patients had some alteration on the electrocardiogram and nine (16.6%) presented orthostatic hypotension (OH). The latter was associated with the diagnosis of MD ($p=0.001$), with lower values of low (LF) and high (HF) frequency components of the spectral analysis in the supine position ($p=0.000$ and $p=0.017$, respectively) and with lower values of LF in orthostatism ($p=0.006$). Having MD was associated with lower values of LF in both positions ($p=0.003$ and $p=0.007$); the association with lower values of orthostatic HF only tended to significance ($p=0.055$). We conclude that this sample of patients was predominantly female, with poor schooling and had frequent co-morbid conditions, which resulted in the prescription of multiple drugs. There was a

long lag between the first symptoms and the diagnosis of dementia. We demonstrated the presence of autonomic dysfunction with orthostatic hypotension, mainly in those with MD.

Key-words: dementia, autonomic nervous system, spectral analysis, orthostatic hypotension, clinical profile.

3.3. Introdução

O termo demência designa uma síndrome clínica adquirida caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas que se expressam por dificuldades de memória, transtornos de linguagem, alterações comportamentais, e prejuízos nas atividades de vida diária ¹. As causas mais comuns são a doença de Alzheimer (DA) - responsável por 60% a 70% dos casos ² - a demência vascular (DV) e a demência mista (DM) que corresponde à conjunção de lesões das duas primeiras ³.

A prevalência total estimada de demência é de cerca de 5% daqueles com 65 anos de idade ou mais ⁴, tendo sido encontrada em nosso meio, prevalência de 7,1% ⁵. Calcula-se que em 2005 havia no mundo cerca de 24,3 milhões de pacientes com demência, cifra que poderá chegar a 81,1 milhões no ano de 2040 ⁶ e a 114 milhões em 2050 ⁷. Os custos anuais de tratamento ficariam entre 24,7¹ e 83,9 bilhões de dólares ⁸ em alguns países, não podendo se esquecer dos custos pessoais e de anos de vida perdidos ¹.

Para o diagnóstico, utilizam-se o método clínico associado a testes de função cognitiva e o diagnóstico diferencial com outras condições. Na avaliação da função cognitiva são utilizados o miniexame do estado mental (MEEM) e testes de avaliação de funções cognitivas específicas (e.g. memória e funções executivas), quando indicados ⁹.

Idosos saudáveis, em virtude de alterações degenerativas próprias do processo de envelhecimento, apresentam prevalência aumentada de quedas e outras formas de instabilidade neurovascular. Este quadro torna-se mais exacerbado em idosos com síndrome demencial, uma vez que alterações

degenerativas são mais proeminentes e há maior comprometimento de estruturas envolvidas no controle do sistema nervoso autônomo (SNA) ¹⁰. Uma maneira de se estudar a atividade do SNA é através da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), em que a variação do intervalo entre batimentos cardíacos sucessivos dá origem a bandas de baixa e alta frequência (BF e AF), refletindo a ativação dos ramos simpático e parassimpático, respectivamente, além de possibilitar o estudo do equilíbrio simpátovagal, através de sua relação (BF/AF) ¹¹.

Comparando-se a incidência de lesões relacionadas a quedas entre idosos saudáveis e pacientes com DA encontrou-se uma razão de chance para estas lesões de 6,4 para os indivíduos com a doença ¹². Encontrou-se, ainda, prevalência de instabilidade neurovegetativa em 57% dos pacientes com DA, representada pelos quadros de hipotensão ortostática, síncope vasovagal e hipersensibilidade do seio carotídeo ¹³.

Vários trabalhos foram conduzidos para se estudar o funcionamento do SNA na DA e, de maneira geral, apesar de não apresentarem resultados totalmente concordantes, são consonantes na presença de disfunção autonômica. Aharon-Peretz e colaboradores ¹⁴ evidenciaram exacerbação do sistema simpático com relativa depressão do sistema parassimpático, enquanto Vitiello e colaboradores ¹⁵, encontraram déficit da resposta pressórica à tomada de posição ortostática em pacientes com DA. Outro estudo demonstrou uma diminuição da função parassimpática em repouso e durante respiração profunda, além de uma resposta simpática preservada ¹⁰. Ferini-Strambi e colaboradores, estudando a VFC durante o sono, não encontraram alteração no tônus vagal, mas demonstraram disfunção simpática em mais de um terço dos pacientes com DA ¹⁶. Dois estudos de um mesmo grupo de pesquisadores britânicos mostraram inicialmente não haver qualquer diferença entre os grupos DA e controle quanto à análise espectral da VFC ¹⁷. Posteriormente, utilizando além da VFC, outras ferramentas para se avaliar disautonomia, os autores encontraram maior queda na pressão arterial (PA) durante o ortostatismo na DA, comparando-se aos controles, concluindo que, afora a maior prevalência de hipotensão ortostática, pacientes com DA têm a função autonômica relativamente preservada ¹⁸.

O único trabalho brasileiro avaliando a questão mostrou haver redução da influência parassimpática e uma relativa exacerbação simpática em uma casuística de 22 pacientes com DA. Observou-se aumento da relação BF/AF na posição supina, indicando a predominância simpática no balanço simpátovagal ¹⁹.

O primeiro inibidor da acetilcolinesterase (IChE) teve o uso aprovado no Brasil para o tratamento da DA em 1994 e aqueles mais utilizados hoje foram introduzidos no mercado em 1998, 2000 e 2001²⁰. Pelo fato de serem drogas com introdução relativamente recente no mercado e serem destinadas à população predominantemente idosa - em que é muito frequente a presença de comorbidades e a polifarmácia -, existe um grande interesse em se estudar o perfil clínico e o comportamento do SNA da população para a qual são prescritos.

O presente estudo tem como objetivo analisar o perfil clínico e do SNA em pacientes com DA e DM, com indicação de uso de IChE.

3.4. Metodologia

Trata-se de um estudo observacional e transversal. Foram estudados 54 pacientes com diagnóstico de DA ou DM, provenientes dos ambulatórios de Neurologia Cognitiva e de Geriatria do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG), para os quais foi indicado o uso de IChE. Os pacientes eram encaminhados após a determinação do diagnóstico de demência através de ampla avaliação cognitiva que compreendia o MEEM ²¹, a avaliação funcional por meio do questionário de Pfeffer ²², o teste do relógio ²³, o teste de memória de figuras ²⁴, a lista de palavras de CERAD ²⁵, exames bioquímicos (hemograma, dosagem de eletrólitos, função tireoideana, vitamina B12, entre outros) e de neuroimagem (e.g. tomografia computadorizada e/ou ressonância nuclear magnética).

Tanto o projeto de pesquisa quanto os termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (anexos I, II e III). Os pacientes foram convidados a participar da

pesquisa quando do seu atendimento médico, sendo a sua inclusão feita de maneira consecutiva, no período de outubro de 2008 a setembro de 2009.

Após o aceite e assinatura do TCLE pelo paciente ou por seu responsável, caso houvesse marcado prejuízo cognitivo daquele, os pacientes eram submetidos à avaliação clínica e à realização do eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações de superfície e ao monitoramento digital pelo sistema Holter, no período da manhã. Os dados foram anotados em uma ficha clínica (anexo IV), preservando-se a identidade e a privacidade dos pacientes, de acordo com as resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde.

O ECG foi realizado no eletrocardiógrafo PHILIPS, modelo Pagewriter Trim III (Philips Medical Systems, USA), na velocidade de 50 mm/s e amplitude de 20 mm/mV. O monitoramento pelo sistema Holter foi realizado através multcardiógrafo digital marca Cardioflash®, modelo com três canais (V1 e V5 modificados e D3), versão 1.0, na posição supina e na posição ortostática, durante o período de 15 e 10 minutos, respectivamente, para análise da variabilidade da frequência cardíaca. Esta foi realizada utilizando-se o programa para análise de Holter DMI/Burdick (ALTAIRPC System Holter v6.00B), avaliando-se a análise espectral, ou seja, examinando o domínio da frequência através da transformação de Fourier, permitindo as medidas dos componentes BF, AF e a relação BF/AF. A avaliação de tais componentes foi feita após edição manual rigorosa dos registros, com eliminação dos artefatos e correção das arritmias. Os resultados da análise espectral foram expressos em milissegundos ao quadrado (ms^2).

Para a análise dos dados foi utilizado o programa SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 12.0. Os resultados foram expressos em números e proporção, em se tratando de variáveis discretas, e em medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão para as variáveis contínuas. O teste de Mann-Whitney e o teste do qui-quadrado ou de Fisher foram utilizados, quando apropriado, para comparar as diferenças entre as variáveis contínuas e discretas, respectivamente. Foram utilizados os coeficientes de Pearson e Spearman para verificar as correlações entre

variáveis. Ficou estabelecido em 0,05 o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

3.5. Resultados

3.5.1 - Características gerais da casuística

A média de idade dos pacientes foi de 77,1 anos, sendo 33 (61,1% da amostra) do sexo feminino e 21 do sexo masculino. A amostra contava com 39 pacientes diagnosticados com DA e 15 com DM. A história familiar de demência foi detectada em 22 pacientes. As demais variáveis clínicas e demográficas estão dispostas na Tabela 1. Não houve associação entre sexo e forma de demência e história familiar.

Tabela 1 – Variáveis clínicas e demográficas dos 54 pacientes estudados.

Variáveis	Média	Desvio padrão	Valor mínimo	Valor máximo
Idade (anos)	77,1	7,3	54	89
Tempo de doença (meses)	26,2	18,7	3	84
Pontuação MEEM	16,4	5,0	7	27
Escolaridade (anos)	3,3	2,4	0	15
Altura (m)	1,5	0,1	1,3	1,7
Peso (kg)	60,5	12,1	39,0	85,0
IMC (kg/m ²)	24,9	4,1	16,2	33,6

MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; IMC: índice de massa corpórea.

Quanto às comorbidades, apenas cinco pacientes (9,2%) não apresentavam comorbidades clínicas e faziam uso apenas de psicofármacos para controle de alterações comportamentais relacionadas à demência. Entre os demais, as proporções das comorbidades estão colocadas no Gráfico 1.

Para o manejo dessas comorbidades, os pacientes se encontravam sob regime terapêutico com outras drogas, em média, 3,7 fármacos cada. Trinta e cinco pacientes (64%) estavam sob uso de antihipertensivos, dentre os quais 13 utilizavam betabloqueadores e 16 usavam inibidores da enzima conversora de angiotensina; hipoglicemiantes eram utilizados por sete pacientes, e psicofármacos – dentre os quais se incluíam antidepressivos, antipsicóticos e benzodiazepínicos principalmente - por 32 pacientes (59%).

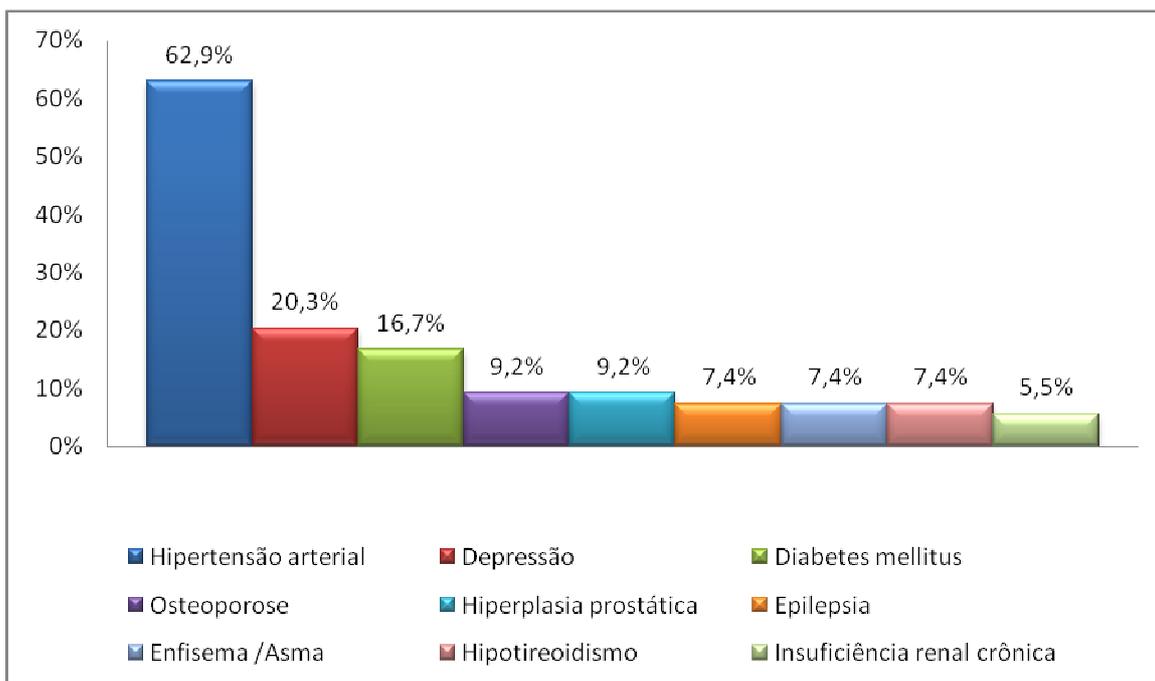


Gráfico 1 - Porcentagem de pacientes portadores de comorbidades.

O regime terapêutico de cinco pacientes era constituído por apenas um medicamento; 33 utilizavam entre duas e quatro drogas; e 16 faziam uso de mais de quatro fármacos, incluídos dois pacientes utilizando oito drogas cada.

3.5.2. – Exame clínico e pesquisa de hipotensão ortostática

Através do exame clínico, foi observado que nove (16,6%) pacientes apresentaram hipotensão ortostática (HO), definida como a queda de pelo menos 20 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) e/ou 10 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD) após três minutos em ortostatismo²⁶. Os dados clínicos da população em estudo estão dispostos na Tabela 2.

Tabela 2 – Frequência cardíaca e níveis pressóricos dos pacientes estudados.

Variáveis	Média	DP	Valor mínimo	Valor máximo
FC (bpm)	70,4	11,8	48	108
PAS supina (mmHg)	146,4	24,2	102	212
PAD supina (mmHg)	80,0	9,2	58	102
PAS ortostática (mmHg)	145,5	23,6	106	214
PAD ortostática (mmHg)	79,0	12,4	46	108

FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto, na posição supina; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; mmHg: milímetro de mercúrio.

Fazendo-se a análise da associação entre a presença de HO e variáveis clínicas como gênero, idade, dados antropométricos, tempo de diagnóstico de demência, história familiar positiva para demência e forma de demência, encontrou-se associação significativa apenas com a última. Entre os pacientes com HO, 46,6% (sete pacientes) apresentavam DM e 5,4% (dois pacientes) apresentavam doença de Alzheimer ($p=0,001$). Aplicando-se o coeficiente de Spearman, obteve-se o valor 0,499 ($p= 0,000$), entre aquelas duas variáveis.

3.5.3. - Eletrocardiograma

O ECG mostrava ritmo sinusal em 50 pacientes; dois estavam em fibrilação atrial, um apresentava ritmo atrial baixo e outro paciente apresentava ritmo de *flutter* atrial com condução atrioventricular de 4:1. A frequência cardíaca (FC) média era de $68,9 \pm 14,4$ bpm, variando de 34 a 123 bpm. Os traçados eletrocardiográficos de 23 pacientes não mostravam alterações dignas de nota, enquanto nos demais 31 pacientes foram observadas alterações eletrocardiográficas, as quais estão sumariadas na Tabela 3.

Tabela 3 – Alterações eletrocardiográficas detectadas.

Alteração no ECG	Número de pacientes
Sobrecarga de ventrículo esquerdo (índice Sokolow-Lyon)	09
Bloqueio da divisão ântero-superior esquerda	07
Extrassístoles ventriculares isoladas	06
Alteração da repolarização ventricular inespecífica	05
Bloqueio átrio-ventricular de primeiro grau	05
Extrassístoles atriais isoladas	05
Repolarização com padrão de sobrecarga pressórica	03
Zona elétrica inativa	03
Isquemia subepicárdica ântero-lateral	02
Bloqueio completo do ramo esquerdo	02
Bloqueio incompleto do ramo esquerdo	01
Bloqueio completo do ramo direito	01
Sobrecarga de átrio esquerdo	01
Extrassístoles atriais em par	01
Extrassístole juncional	01

3.5.4. – Sistema nervoso autônomo

Ao se avaliar o SNA dos 50 pacientes em ritmo sinusal, através da análise espectral, nas posições supina e ortostática, foram encontrados os valores mostrados na Tabela 4. Nesta tabela também está disposto o tratamento estatístico pelo teste de Wilcoxon, comparando-se os valores dos componentes de baixa frequência (BF), alta frequência (AF) e sua relação com a mudança de posição. Foi feita também a transformação logarítmica (não mostrada), mantendo-se os mesmos valores-*p*.

Tabela 4 – Análise espectral do SNA dos pacientes nas posições supina e ortostática

Posição supina (média ± DP)		Posição ortostática (média ± DP)		Valor de <i>p</i>
BF (ms²)	319,3 ± 398,2	BF (ms²)	339,5 ± 514,8	0,758
AF (ms²)	1067,8 ± 3754,4	AF (ms²)	388,0 ± 1146,7	0,055
BF/AF	1,8 ± 2,1	BF/AF	3,2 ± 2,9	0,024
Tempo gravação (min)	4,6 ± 0,6	Tempo gravação (min)	4,4 ± 0,9	

BF: componente de baixa frequência da VFC; AF: componente de alta frequência da VFC, ms²: milissegundos elevado ao quadrado.

Não houve associação entre os componentes da análise espectral e o gênero. Porém, houve associação entre aquela análise espectral e as duas formas de demência. Pacientes com DM apresentaram uma média menor do componente BF na posição supina em relação aos pacientes com DA (137,2 ms² versus 385,1 ms², *p*=0,003), assim como uma média menor do componente BF em ortostatismo (124,8 ms² versus 426,7 ms², *p*=0,007). Em relação ao componente AF em ortostatismo, a diferença foi limítrofe (*p*=0,055).

A análise espectral entre pacientes sem e com HO demonstrou valores mais baixos dos componentes BF (360,3 ms² e 26 ms², respectivamente, *p*=0,000) e AF (1206,7 ms² e 72,6 ms², *p*=0,017) na posição supina no segundo grupo. Houve também uma média menor do BF em ortostatismo naquele grupo

(383,0 ms² versus 57,1 ms², p=0,006), sem diferença significativa na relação BF/AF em ambas as posições.

3.6. Discussão

A partir dos resultados obtidos pode-se perceber que a amostra estudada é representativa da população para a qual rotineiramente se indica o uso de IChE, com representação feminina ligeiramente maior (61,1%), como observado em uma revisão sistemática de estudos populacionais latino-americanos²⁷. Esta cifra é quase idêntica ao que se encontrou em um estudo espanhol, cuja população de 1940 pacientes era constituída por 62% de mulheres²⁸. Neste mesmo estudo, a idade média encontrada de 77 anos é a mesma observada em nossa amostra (77,1 anos).

A pontuação média no MEEM (16,4 pontos) se situa na faixa recomendada para início do IChE²⁹, mas é ligeiramente inferior àquela encontrada em um estudo de Froelich e colaboradores (19,7 pontos)³⁰, possivelmente em função na menor escolaridade da nossa população (3,3 anos). No mesmo estudo populacional alemão, a média de tempo de sintomas até o início da terapêutica foi de 15,8 meses, bastante inferior àquela que nós encontramos (26,2 meses). Isto se deve, provavelmente, ao difícil acesso ao tratamento adequado em nosso sistema público de saúde e à falta de conhecimento da população sobre os sintomas da demência e sobre a existência de tratamento.

A porcentagem de pacientes que declararam história familiar positiva para síndrome demencial (40,7%) é bastante semelhante àquela encontrada (39,5%) por um recente estudo que avaliou 210 pacientes com demência³¹.

Outro dado importante se refere à maciça presença de comorbidades clínicas, observada em 90,7% da amostra, representada principalmente por HAS, presente em 62,9%, depressão, em 20,3%, *diabetes mellitus* e hipotireoidismo afetando 16,7% e 7,4%, respectivamente, da população de estudo. Estes valores vão de encontro aos observados em um estudo populacional alemão em que 90% da população possuíam uma comorbidade

clínica, dentre as quais se destacaram problemas cardiovasculares em 53%, desordens mentais em 27% e doenças endócrino/metabólicas em 27%³⁰.

Da população estudada por estes últimos autores, 86% utilizavam outras drogas - 57% drogas cardiovasculares e 40% psicofármacos -, valores estes que estão de acordo com nossos achados. O número de drogas utilizadas para o tratamento das comorbidades foi ligeiramente inferior ao que se observou em outros estudo, cujos resultados variam de 5,1 a 5,8 drogas/paciente^{32, 33}. De qualquer forma, ressalta-se que o uso rotineiro de outras drogas, com regimes terapêuticos que, em nossa casuística compreenderam o uso de até oito fármacos, levanta a questão dos perigos de interações medicamentosas³⁴.

O ECG revelou a presença de alterações significativas em alguns pacientes, o que vai de encontro com o os achados em um ensaio clínico com a rivastigmina³⁵. Algumas destas alterações são inclusive consideradas como contraindicações relativas ao uso dos IChE (como bloqueio atrioventricular total e bloqueio de ramo completo). Por este motivo, alguns estudiosos do assunto consideram ser prudente a solicitação de um eletrocardiograma antes do início da terapia anticolinesterásica^{1, 36, 37}.

A prevalência de HO encontrada em nossa amostra está de acordo com aquela do estudo de Ballard *et al*, em que 14,28% dos portadores de DA apresentavam HO¹³. O achado da relação entre a DM e HO pode ser justificado pelo fato de tais pacientes apresentarem, além do comprometimento dos centros vasomotores decorrente da DA, comprometimento extra de origem vascular. Isto está de acordo com os estudos que mostraram maior prevalência de disfunção autonômica¹⁸ e de HO³⁸ na demência vascular, em comparação à DA. Desta forma, apesar de não haver estudos avaliando especificamente a DM sob este aspecto, pode-se inferir que o componente de origem vascular do comprometimento cognitivo seja acompanhado pelo comprometimento do SNA.

Houve associação significativa entre a presença de HO e valores mais baixos dos componentes BF e AF da análise espectral na posição supina e de BF em ortostatismo. Isto pode representar uma ligação causal entre o desequilíbrio do SNA e a prevalência de instabilidade neurovascular até seis

vezes maior em pacientes com demência ¹³ assim como um maior risco de quedas ³⁸.

A análise do comportamento do SNA durante a mudança postural evidenciou que, com o ortostatismo, não houve alteração dos componentes isolados como se observa em indivíduos saudáveis. Houve um pequeno aumento de BF e um decréscimo de AF, ambos não atingindo significância estatística, porém com aumento significativo da relação BF/AF, denotando o predomínio simpático necessário para a manutenção da PA diante do estresse ortostático ativo.

Estes resultados estão de acordo com outros da literatura que mostram haver apenas alterações limítrofes no SNA de pacientes com demência ^{18, 19}, neste caso, representadas por alterações não significantes nos componentes isolados da VFC com a manutenção do predomínio simpático durante o ortostatismo.

3.7. Conclusões

O perfil dos pacientes com DA ou DM com indicação de uso de IChE nesse estudo demonstrou predominância do sexo feminino, baixa escolaridade, presença frequente de comorbidades, resultando em uso de vários fármacos. Houve um período longo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de demência. Foi observada disfunção autonômica, resultando em hipotensão ortostática, principalmente naqueles pacientes com DM.

3.8. Referências bibliográficas

1. Burns A, Iliffe S. Dementia. *BMJ* 2009;338:b75.
2. Cummings JL, Cole G. Alzheimer disease. *JAMA* 2002 May 8;287(18):2335-8.
3. Caramelli P, Barbosa MT. How to diagnose the four most frequent causes of dementia? *Rev Bras Psiquiatr* 2002;24(Supl I):7-10.
4. Ritchie K, Lovestone S. The dementias. *Lancet* 2002 Nov 30;360(9347):1759-66.

5. Herrera E, Jr., Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002 Apr-Jun;16(2):103-8.
6. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005 Dec 17;366(9503):2112-7.
7. Wimo A, Winblad B, Aguero-Torres H, von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003 Apr-Jun;17(2):63-7.
8. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004 Jul 1;351(1):56-67.
9. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007 Jan;14(1):e1-26.
10. Wang SJ, Liao KK, Fuh JL, Lin KN, Wu ZA, Liu CY, et al. Cardiovascular autonomic functions in Alzheimer's disease. *Age Ageing* 1994 Sep;23(5):400-4.
11. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996 Mar;17(3):354-81.
12. Asada T, Kariya T, Kinoshita T, Asaka A, Morikawa S, Yoshioka M, et al. Predictors of fall-related injuries among community-dwelling elderly people with dementia. *Age Ageing* 1996 Jan;25(1):22-8.
13. Ballard C, Shaw F, McKeith I, Kenny R. High prevalence of neurovascular instability in neurodegenerative dementias. *Neurology* 1998 Dec;51(6):1760-2.
14. Aharon-Peretz J, Harel T, Revach M, Ben-Haim SA. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiac innervation in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1992 Sep;49(9):919-22.
15. Vitiello B, Veith RC, Molchan SE, Martinez RA, Lawlor BA, Radcliffe J, et al. Autonomic dysfunction in patients with dementia of the Alzheimer type. *Biol Psychiatry* 1993 Oct 1;34(7):428-33.
16. Ferini-Strambi L, Smirne S. Cardiac autonomic function during sleep in several neuropsychiatric disorders. *J Neurol* 1997 Apr;244(4 Suppl 1):S29-36.
17. Allan LM, Kerr SR, Ballard CG, Allen J, Murray A, McLaren AT, et al. Autonomic function assessed by heart rate variability is normal in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19(2-3):140-4.
18. Allan LM, Ballard CG, Allen J, Murray A, Davidson AW, McKeith IG, et al. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 Jul;78(7):671-7.

19. de Vilhena Toledo MA, Junqueira LF, Jr. Cardiac sympathovagal modulation evaluated by short-term heart interval variability is subtly impaired in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2008 Jun;8(2):109-18.
20. Gomes AM, Koszuoski R. Evidências atuais do impacto terapêutico dos inibidores da acetilcolinesterase no transtorno cognitivo leve e na demência vascular. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* 2005;27(2):197-205.
21. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 Nov;12(3):189-98.
22. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Jr., Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982 May;37(3):323-9.
23. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000 Jun;15(6):548-61.
24. Nitrini R, Lefevre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PE, Sauaia N, et al. Neuropsychological tests of simple application for diagnosing dementia. *Arq Neuropsiquiatr* 1994 Dec;52(4):457-65.
25. Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Toniolo Neto J, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr* 2001 Sep;59(3-A):532-6.
26. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996 May;46(5):1470.
27. Nitrini R, Bottino CM, Albala C, Custodio Capunay NS, Ketzoian C, Llibre Rodriguez JJ, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr* 2009 Aug;21(4):622-30.
28. Gil-Neciga E, Gobartt AL. Treatment pattern of Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitors (TRAIN study). *Rev Neurol* 2008 Apr 16-30;46(8):461-4.
29. BRASIL. CONSULTA PÚBLICA SAS/MS Nº 15, DE 31 DE MARÇO DE 2010. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - Doença de Alzheimer.
30. Froelich L, Gertz HJ, Heun R, Heuser I, Jendroska K, Kornhuber J, et al. Donepezil for Alzheimer's disease in clinical practice--The DONALD Study. A multicenter 24-week clinical trial in Germany. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18(1):37-43.
31. Zintl M, Schmitz G, Hajak G, Klunemann HH. ApoE genotype and family history in patients with dementia and cognitively intact spousal controls. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2009 Aug-Sep;24(4):349-52.
32. Formiga F, Fort I, Robles MJ, Barranco E, Espinosa MC, Riu S. Medical comorbidity in elderly patients with dementia. Differences according age and gender. *Rev Clin Esp* 2007 Nov;207(10):495-500.

33. Schubert CC, Boustani M, Callahan CM, Perkins AJ, Carney CP, Fox C, et al. Comorbidity profile of dementia patients in primary care: are they sicker? *J Am Geriatr Soc* 2006 Jan;54(1):104-9.
34. Alzheimer's disease: beware of interactions with cholinesterase inhibitors. *Prescrire Int* 2006 Jun;15(83):103-6.
35. Morganroth J, Graham S, Hartman R, Anand R. Electrocardiographic effects of rivastigmine. *J Clin Pharmacol* 2002 May;42(5):558-68.
36. Leitch A, McGinness P, Wallbridge D. Calculate the QT interval in patients taking drugs for dementia. *BMJ* 2007 Sep 15;335(7619):557.
37. Malone DM, Lindsay J. Cholinesterase inhibitors and cardiovascular disease: a survey of old age psychiatrists' practice. *Age Ageing* 2007 May;36(3):331-3.
38. Allan LM, Ballard CG, Rowan EN, Kenny RA. Incidence and prediction of falls in dementia: a prospective study in older people. *PLoS One* 2009;4(5):e5521.

4. ARTIGO 2: EFEITOS CARDIOVASCULARES DOS INIBIDORES DA COLINESTERASE EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER E DEMÊNCIA MISTA.

4.1. Resumo

O envelhecimento da população mundial tem determinado o aumento da prevalência de condições como a demência, cujo tratamento padrão se baseia no uso de inibidores da acetilcolinesterase (IChE). Estas drogas têm sido relacionadas a alterações cardiovasculares e do sistema nervoso autônomo (SNA), que pode ser estudado através da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos dos IChE sobre o aparelho cardiovascular e sobre o SNA. Foram avaliados 39 pacientes, antes e durante o uso de IChE, através do exame clínico, eletrocardiograma de repouso e da análise espectral da VFC de gravações pelo sistema Holter digital. Resultados: Dos pacientes estudados, 12,2% descontinuaram o tratamento e 55,5% apresentaram efeitos adversos, dentre os quais, os mais comuns foram náuseas, hiporexia, vômitos e diarreia. O uso dos IChE determinou reduções significativas nos valores de pressão arterial diastólica (PAD) na posição supina e de pressão arterial sistólica (PAS) e PAD em ortostatismo. A galantamina se associou a maiores reduções da PAS e PAD com o ortostatismo se comparada ao donepezil, e a maior redução média de PAD, quando comparada à rivastigmina. Houve aumento da prevalência de hipotensão ortostática sem significância estatística. Quanto ao SNA, não houve alterações nos valores estáticos da VFC, mas demonstrou-se uma tendência à normalização da ativação do SNA durante o ortostatismo ativo com o uso dos IChE. Não foram demonstradas alterações estatisticamente significantes nos parâmetros eletrocardiográficos, incluindo a dispersão da onda P, apesar de ter havido aumento na dispersão do intervalo QT que tendeu à significância estatística.

Palavras-chave: demência, sistema nervoso autônomo, análise espectral, hipotensão ortostática, inibidores da colinesterase.

4.2. Abstract

The ageing of the world population determines an increase in degenerative conditions such as dementia, whose standard treatment is based upon the use of cholinesterase inhibitors (ChEI), which have been associated with cardiovascular and autonomic changes. The autonomic nervous system (ANS) can be evaluated through the spectral analysis of heart rate variability (HRV). This study's objective was to evaluate ChEI's effects on the cardiovascular system and on ANS. Thirty-nine patients were studied, before and during the use of ChEI, through clinical exam, rest electrocardiogram and the spectral analysis of HRV from digital Holter system recordings. Results: Within the sample, 12.2% withdrew from treatment and 55.5% presented some adverse event, amongst which nausea, hyporexia, vomiting and diarrhea were the most common. The use of ChEI determined significant reductions on supine diastolic blood pressure (DBP) and on both orthostatic DBP and systolic blood pressure (SBP). Galantamine was associated to greater orthostatic reductions on SBP e DBP, when compared to donepezil, and to a greater reduction on DBP, compared to rivastigmine. The prevalence of orthostatic hypotension increased with no statistical significance. As for the ANS, there were no changes on static values of HRV, but the ANS activation during active orthostatism tended to normalize during the use of ChEI. No statistically significant changes were observed on electrocardiographical parameters, including P-wave dispersion, although a borderline increase in the QT-interval dispersion could be demonstrated.

Keywords: dementia, autonomic nervous system, spectral analysis, orthostatic hypotension, cholinesterase inhibitors.

4.3. Introdução

O envelhecimento da população mundial tem como consequência o aumento da prevalência de doenças crônico-degenerativas, dentre as quais se destaca a demência. Estima-se que, em 2005, havia cerca de 24,3 milhões de pacientes com demência no mundo, e que este número irá alcançar os 81,1 milhões no ano de 2040 ¹, e possivelmente os 114 milhões em 2050 ². Ressalte-se o fato de esta população possuir alto índice de comorbidades e de polifarmácia ³.

O tratamento farmacológico padrão da síndrome demencial se baseia no uso dos inibidores da acetilcolinesterase (IChE), drogas com introdução relativamente recente no mercado ⁴. Por possuírem ação sistêmica, os IChE são capazes de aumentar o tônus colinérgico em todos os órgãos, o que apresenta especial importância quando se considera o sistema cardiovascular, por ser o coração ricamente inervado por terminações colinérgicas ⁵.

A literatura é profícua em relatos de caso de alterações cardiovasculares relacionadas ao uso de IChE, com descrições de bloqueio atrioventricular completo (BAVT), com e sem associação à taquiarritmia ventricular ^{6, 7}; aumento do intervalo QT corrigido (QTc) do eletrocardiograma (ECG) ⁸, com desenvolvimento de *torsade de pointes* ⁹, entre outros.

A partir de dados dos ensaios clínicos randomizados, estimam-se frequências entre 1% a 10% de tonteira e síncope; 0,01% a 1% de bradicardia, arritmias atriais, infarto do miocárdio, e angina; e uma incidência de 0,001% a 0,1% de bloqueios sinoatrial e atrioventricular ¹⁰.

Um estudo desenhado para avaliar especificamente efeitos cardiovasculares do donepezil encontrou redução da frequência cardíaca e aumento do intervalo PR ao ECG apenas em pacientes que não estavam em uso de drogas com ação cronotrópica ou dromotrópica negativas, sem que houvesse maiores alterações ao ECG ¹¹. No entanto, outros estudos mostraram não haver alterações no ritmo cardíaco ¹² ou alterações significativas no ECG durante o tratamento ¹³.

Idosos saudáveis, em virtude de alterações degenerativas próprias do processo de envelhecimento, apresentam prevalência aumentada de quedas e outras formas de instabilidade neurovascular. Este quadro torna-se mais exacerbado em idosos com síndrome demencial, uma vez que alterações degenerativas são mais proeminentes e há maior comprometimento de estruturas envolvidas no controle do sistema nervoso autônomo (SNA) ¹⁴. Uma maneira de se estudar a atividade do SNA é através da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), em que a variação do intervalo entre batimentos cardíacos sucessivos dá origem a bandas de baixa (BF) e alta frequência (AF), refletindo a ativação dos ramos simpático e parassimpático, respectivamente, além de possibilitar o estudo do equilíbrio simpatovagal, através de sua relação (BF/AF) ¹⁵.

Existem, até o momento, apenas três estudos que avaliaram os efeitos dos IChE sobre a VFC. O primeiro deles, publicado em 1998, utilizou o IChE eptastigmina (não disponível para uso clínico), que foi administrado a 12 pacientes com doença de Alzheimer (DA) e a 10 controles durante um mês. Observou-se que, antes do tratamento, os pacientes apresentavam valores reduzidos do poder espectral total (PSD) e dos componentes isolados da VFC, além de não apresentarem as alterações fisiológicas de BF, AF e BF/AF durante a manobra de inclinação. Demonstrou-se também que, após um mês de uso da droga, os déficits do grupo com DA foram corrigidos, o que determinou comportamento semelhante ao grupo controle. Sugeriu-se, então, que os déficits autonômicos da DA poderiam ser corrigidos pelo uso do IChE ¹⁶.

Outros dois estudos utilizaram o donepezil, sendo que, em um deles, Masuda e colaboradores avaliaram 17 pacientes com DA antes e durante o uso de 5mg/dia de donepezil durante seis semanas. Com apenas 10 pacientes tendo conseguido completar o monitoramento pelo sistema pelo Holter, eles mostraram haver reduções estatisticamente significantes nos componentes de BF e AF, sendo a diminuição mais pronunciada no último. Isto fez com que houvesse aumento, também estatisticamente significativo, na relação BF/AF, indicando um desvio no equilíbrio autonômico em direção ao predomínio simpático. Houve ainda redução não significativa da FC e aumento

estatisticamente significativa da pressão arterial (PA) diastólica, enquanto a PA sistólica manteve-se inalterada ¹⁷.

McLaren e colaboradores estudaram sete pacientes com DA que utilizaram 5mg/dia de donepezil durante uma semana, quando então passaram a receber doses de 10mg/dia. Eles observaram redução estatisticamente significativa do componente AF durante o tratamento e um aumento tanto do valor normalizado de BF, quanto da relação BF/AF que tenderam à significância, com valores de *p* de 0,07 e 0,06, respectivamente ¹⁸.

Nos estudos citados, além de terem sido utilizadas amostras reduzidas, apenas um deles avaliou o comportamento do SNA durante a tomada de posição ortostática. Diante desta lacuna de conhecimento, desenvolveu-se o presente estudo com o objetivo de analisar os efeitos cardiovasculares dos IChE em pacientes com DA e demência mista (DM), considerando também a mudança postural.

4.4. Metodologia

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal e prospectivo. Foram inicialmente avaliados 54 pacientes com diagnóstico de DA ou DM, provenientes dos ambulatórios de Neurologia Cognitiva e de Geriatria do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG), para os quais foi indicado o uso de IChE, segundo a decisão do médico assistente. Os pacientes eram encaminhados após a determinação do diagnóstico de demência através de ampla avaliação cognitiva que compreendia o MEEM ¹⁹, avaliação funcional pelo questionário de Pfeffer ²⁰, o teste do relógio ²¹, o teste de memória de figuras ²², a lista de palavras de CERAD ²³, exames bioquímicos (hemograma, dosagem de eletrólitos, função tireoideana, vitamina B12, entre outros) e de neuroimagem (e.g. tomografia computadorizada e/ou ressonância nuclear magnética).

O tamanho da amostra foi calculado levando-se em conta o desvio-padrão do componente de alta frequência da análise espectral na população geral, a diferença de pelo menos 200ms² de diferença a ser detectada, e o

poder do teste de 90%, com nível de significância de 5%, sendo o teste monocaudal. Assim, chegou-se ao número de 34 pacientes; considerou-se uma proporção de 50% de possível descontinuidade da droga por efeitos adversos (acima da média da literatura e comparando-se com placebo), o que resultou em uma amostra mínima de 50 pacientes. Esta teve de ser estendida, pois em alguns pacientes não foi possível a realização da análise espectral.

Tanto o projeto de pesquisa quanto os termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (anexos I, II e III). Os pacientes foram convidados a participar da pesquisa quando do seu atendimento médico, sendo a sua inclusão feita de maneira consecutiva, no período de outubro de 2008 a setembro de 2009. Não houve interferência na assistência aos pacientes em virtude do estudo.

O protocolo de pesquisa consistia de duas avaliações realizadas em dois momentos distintos: logo antes do início do uso do IChE e após ter-se atingido uma dose terapêutica, i.e., 5 mg de donepezil, 6 mg de rivastigmina ou 16 mg de galantamina. Uma vez atingida a dose terapêutica, aguardou-se um período mínimo de cinco meias-vidas de cada medicação antes que se realizasse a segunda avaliação.

Daqueles inicialmente avaliados, 15 pacientes foram excluídos da segunda avaliação pelas seguintes razões: quatro não toleraram seu uso e tiveram o IChE permanentemente suspenso; três não atingiram doses terapêuticas do IChE; dois pacientes apresentavam fibrilação atrial ao ECG de base o que impedia a análise espectral pelo programa utilizado no estudo; dois apresentavam bloqueio completo de ramo esquerdo ao ECG, o que, por ser uma contraindicação relativa ao uso dos IChE²⁴ e ter sido comunicado ao médico assistente, levou os pesquisadores a assumirem que a medicação não viria a ser iniciada; um paciente retirou o consentimento; um deles abandonou o tratamento; um paciente teve a medicação suspensa por seu médico assistente por falta de efeito; um teve o diagnóstico revisto pelo médico assistente, o qual suspendeu o início do uso da medicação. Disto resultou uma amostra final de 39 pacientes avaliados antes e durante o uso dos IChE.

Após o aceite e assinatura do TCLE pelo paciente ou por seu responsável, caso houvesse marcado prejuízo cognitivo daquele, os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e à realização do eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações de superfície e ao monitoramento digital pelo sistema Holter, no período da manhã. Os dados foram anotados em uma ficha clínica (anexo IV), preservando-se a identidade e a privacidade dos pacientes, de acordo com as resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde.

O ECG foi realizado no eletrocardiógrafo PHILIPS, modelo Pagewriter Trim III (Philips Medical Systems, USA), na velocidade de 50 mm/s e amplitude de 20 mm/mV. As medidas dos intervalos do ECG foram realizadas por dois observadores independentes, sem a identificação do paciente e, por isso, sem o conhecimento da condição clínica do mesmo. A medida do intervalo QT foi feita considerando-se como seu término a interseção entre a linha de base e a tangente na parte descendente da onda T, como recomendado na literatura ²⁵. Para as medidas da duração da onda P e do intervalo QT foram utilizadas em média $10,34 \pm 1,02$ derivações.

O monitoramento pelo sistema Holter foi realizado através multieletrocardiógrafo digital marca Cardioflash®, modelo com três canais (V1 e V5 modificados e D3), versão 1.0, na posição supina e na posição ortostática, durante o período de 15 e 10 minutos, respectivamente, para análise da variabilidade da frequência cardíaca. Esta foi realizada utilizando-se o programa para análise de Holter DMI/Burdick (ALTAIRPC System Holter v6.00B), avaliando-se a análise espectral, ou seja, examinando o domínio da frequência através da transformação de Fourier, permitindo as medidas dos componentes BF, AF e a relação BF/AF. A avaliação de tais componentes foi feita após edição manual rigorosa dos registros, com eliminação dos artefatos e correção das arritmias. Os resultados da análise espectral foram expressos em milissegundos ao quadrado (ms^2).

Para a análise dos dados foi utilizado o programa SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 12.0. Os resultados foram expressos em números e proporção, em se tratando de variáveis discretas, e em medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão para as variáveis

contínuas. O teste de Mann-Whitney e o teste do qui-quadrado ou de Fisher foram utilizados, quando apropriado, para comparar as diferenças entre as variáveis contínuas e discretas, respectivamente. Foi utilizado o coeficiente de Pearson para verificar as correlações entre variáveis. Para se avaliar a variabilidade interobservador em relação às medidas do ECG, foi utilizado o teste de concordância Kappa. Ficou estabelecido em 0,05 o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

4.5. Resultados

4.5.1. – Características gerais da casuística

A casuística que completou as duas avaliações consistiu de 39 pacientes, dentre os quais 22 (56,4%) eram do sexo feminino e 30 (76,9%) apresentaram o diagnóstico de DA. As demais características da população de estudo estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1 – Variáveis clínicas e demográficas dos 39 pacientes estudados.

Variáveis	Média	Desvio padrão	Valor mínimo	Valor máximo
Idade (anos)	76,6	7,8	54	89
Tempo de doença (meses)	26,8	19,0	3	84
Pontuação MEEM	16,1	5,6	7	27
Escolaridade (anos)	3,6	2,5	0	15
Altura (m)	1,5	0,1	1,3	1,7
Peso (kg)	61,0	11,5	39,0	85,0
IMC (kg/m²)	25,0	4,1	16,2	33,5

MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; IMC: índice de massa corpórea.

Daqueles pacientes inicialmente incluídos no estudo, a 28 deles foi prescrito donepezil, 19 receberam prescrição de rivastigmina, enquanto a galantamina foi indicada para sete pacientes. Dos pacientes que completaram as duas avaliações do protocolo, 22 utilizavam donepezil (dose média de 5,45 mg, variando de 5mg a 10mg), 14 usavam a rivastigmina (dose média de 8,8

mg, entre 6mg e 12mg) e três estavam sob uso de galantamina (dose de 16mg para todos). O tempo médio de tratamento foi de $12,2 \pm 4,8$ semanas (entre três e 23, com mediana de 11 semanas).

Dentre os 49 pacientes que efetivamente iniciaram o uso da droga, seis a descontinuaram (12,2%): quatro em virtude dos efeitos colaterais, um por falta de efeito e um por haver desistido do tratamento.

Dos pacientes incluídos no estudo, conseguiu-se contatar 47 (87,0%), dos quais 26 (55,5%) relataram algum tipo de efeito adverso relacionado ao uso dos IChE. Os paraefeitos mais comuns e suas frequências estão mostrados na Tabela 2.

Tabela 2 – Frequência de efeitos adversos relacionados ao uso dos IChE.

Efeitos adversos	Número de pacientes com cada queixa (%)
Náuseas	09 (19,1%)
Hiporexia	08 (17,0%)
Vômitos	07 (14,9%)
Diarreia	05 (10,6%)
Dor abdominal	04 (8,5%)
Tonteira	03 (6,4%)
Sonhos vívidos, mal-estar, cefaléia, emagrecimento	02 (4,2%)
Síncope, dispnéia, agitação, piora de alucinações visuais, câimbras, aumento de apetite, fadiga	01 (2,1%)

4.5.2. – Avaliação clínica do sistema cardiovascular

Com o uso dos IChE observaram-se reduções estatisticamente significantes nos valores da pressão arterial diastólica (PAD) na posição supina e da pressão arterial sistólica (PAS) e PAD em ortostatismo ($p=0,012$, $0,020$ e $0,005$, respectivamente). Alterações na FC, PAD na posição supina, Delta PAS (diferença entre a PAS na posição supina e a PAS em ortostatismo) e Delta

PAD (diferença entre a PAD na posição supina e a PAD em ortostatismo) não atingiram significância estatística, como exposto na Tabela 3.

Tabela 3 – Parâmetros cardiovasculares antes e durante o uso dos IChE.

Variáveis	Antes (média ± DP)	Durante (média ± DP)	Valor p
FC	69,8 ± 10,4	68,3 ± 11,0	0,165
FR	17,9 ± 4,0	18,2 ± 4,5	0,720
PAS Supina	144,4 ± 24,1	141,2 ± 22,1	0,321
PAD Supina	79,8 ± 9,0	76,4 ± 9,3	0,012
PAS Ortostática	144,6 ± 25,8	137,6 ± 21,1	0,020
PAD Ortostática	79,9 ± 11,6	75,3 ± 9,9	0,005
Delta PAS	0,2 ± 11,5	-3,5 ± 12,8	0,273
Delta PAD	0,1 ± 6,5	-1,1 ± 7,6	0,468

FC: frequência cardíaca em batimentos por minuto, na posição supina; FR: frequência respiratória em excursões por minuto PAS: pressão arterial sistólica e PAD: pressão arterial diastólica em milímetros de mercúrio (mmHg); Delta PAS: diferença entre a PAS supina e após 3 minutos de ortostatismo; Delta PAD: diferença entre a PAD supina e após 3 minutos de ortostatismo.

Com relação às drogas avaliadas individualmente, observou-se que ao se comparar donepezil e rivastigmina não houve diferença nos valores de Delta PAS e Delta PAD. No entanto, o IChE galantamina associou-se a maiores reduções da PAS (-21,3 versus -0,4, $p=0,018$) e da PAD (-10,0 versus -0,8, $p=0,032$) quando comparada ao donepezil, além de se associar a maiores reduções, em comparação à rivastigmina, na PAD (-10,0 versus 0,2, $p=0,037$). Não houve associação entre os valores de Delta PAS e Delta PAD durante o tratamento com qualquer dos componentes da VFC.

4.5.3 - Hipotensão postural

Dentre os 39 pacientes avaliados nos dois momentos, três (7,7%) apresentaram hipotensão ortostática antes do tratamento, enquanto nove (23,0%) passaram a apresentar tal alteração durante o uso dos IChE; tal diferença, apesar de poder apresentar significância clínica, não atingiu significância estatística ($p=0,127$). A HO não apresentou associação com o

gênero, idade, dados antropométricos, tempo de diagnóstico de demência, história familiar positiva para demência, diagnóstico de *diabetes mellitus* ou uso de betabloqueador ou psicotrópico. Antes do tratamento, o quadro de HO foi mais frequente nos pacientes com DM ($p=0,001$), não havendo essa associação durante o tratamento ($p=0,406$).

4.5.4. - Sistema nervoso autônomo

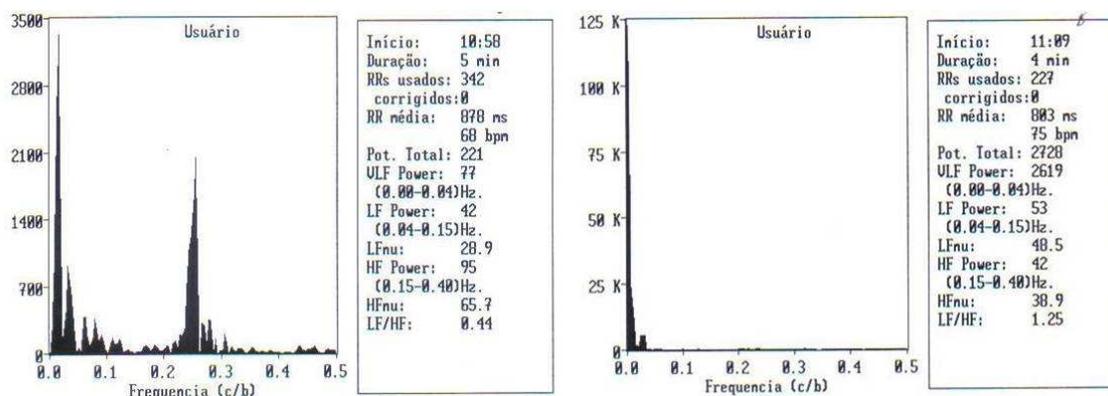
Ao se avaliar as características do SNA relacionadas às diferentes drogas utilizadas, não se observou qualquer diferença nos valores dos componentes da VFC, antes ou durante o tratamento, inclusive sendo realizada a transformação logarítmica daqueles componentes. Na Tabela 4 é possível ver que, comparando-se os componentes da VFC nas mesmas posições, não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores antes e durante o tratamento. Utilizando-se o coeficiente de Pearson, encontrou-se correlação entre os seguintes pares de variáveis: 1) BF supina e AF supina durante o tratamento ($r=0,428$, $p=0,010$); 2) a relação BF/AF supina e a idade ($r = - 0,345$, $p=0,042$); 3) AF e BF em ortostatismo durante o tratamento ($r=0,565$, $p=0,001$).

Tabela 4 – Componentes da VFC antes e durante o tratamento com IChE.

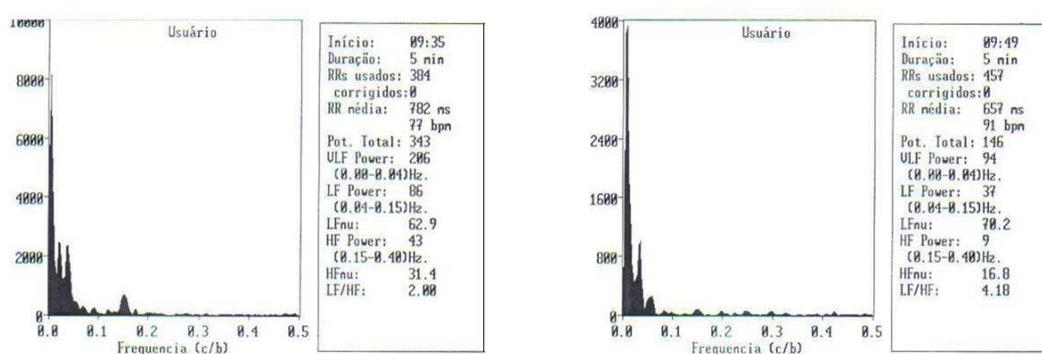
Variáveis	Antes (média ± DP)	Durante (média ± DP)	Valor <i>p</i>
BF na posição supina	310,3 ± 425,5	693,3 ± 1315,2	0,065
AF na posição supina	1288,6 ± 4189,5	1604,3 ± 5610,1	0,238
BF/AF na posição supina	1,6 ± 2,0	2,2 ± 2,4	0,213
Tempo de gravação na posição supina (min)	4,6 ± 0,7	4,7 ± 0,5	0,564
BF em ortostatismo	355,7 ± 555,3	265,9 ± 361,7	0,386
AF em ortostatismo	451,1 ± 1257,7	266,1 ± 525,5	0,299
BF/AF em ortostatismo	3,2 ± 3,2	4,6 ± 5,9	0,249
Tempo de gravação em ortostatismo (min)	4,4 ± 0,8	4,6 ± ,06	0,625

BF: componente de baixa frequência da VFC; AF: componente de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca; DP: desvio padrão.

Nas figuras de 1 a 4 pode-se ver um exemplo de análise espectral da VFC em uma das pacientes avaliadas.



Figuras 1 e 2 – Análise espectral de paciente feminina de 65 anos de idade, em posição supina e ortostatismo, respectivamente, antes do tratamento.



Figuras 3 e 4 – Análise espectral de paciente feminina de 65 anos de idade, em posição supina e ortostatismo, respectivamente, durante o tratamento.

Por outro lado, ao se avaliar o comportamento do SNA com a mudança de posição ativa, observou-se que, antes do tratamento os componentes isolados se comportaram de maneira limítrofe ao que se esperaria, ou seja, com aumento de BF e redução de AF, que não atingiram ou apenas tenderam à significância estatística ($p=0,587$ e $p= 0,054$, respectivamente), apesar de a resultante ainda ser o aumento da relação BF/AF com valor de $p=0,015$. Já

com o uso do IChE, observou-se que, além de a relação BF/AF apresentar o aumento esperado ($p=0,011$), a redução do componente AF atingiu a significância estatística ($p=0,010$), o que não ocorreu com a alteração do componente BF ($p=0,139$) – ver Tabela 5 e Gráfico 1.

Tabela 5 – Componentes da VFC com a mudança de posição antes e durante o tratamento com IChE.

Antes (média ± DP)				Durante (média ± DP)			
	Supino	Ortostatismo	Valor p		Supino	Ortostatismo	Valor p
BF	310,3 ± 425,5	355,7 ± 555,3	0,587	BF	693,3 ± 1315,2	265,9 ± 361,7	0,139
AF	1288,6 ± 4189,5	451,1 ± 1257,7	0,054	AF	1604,3 ± 5610,1	266,1 ± 525,5	0,010
BF/AF	1,6 ± 2,0	3,2 ± 3,2	0,015	BF/AF	2,2 ± 2,4	4,6 ± 5,9	0,011

BF: componente de baixa frequência da VFC; AF: componente de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca.

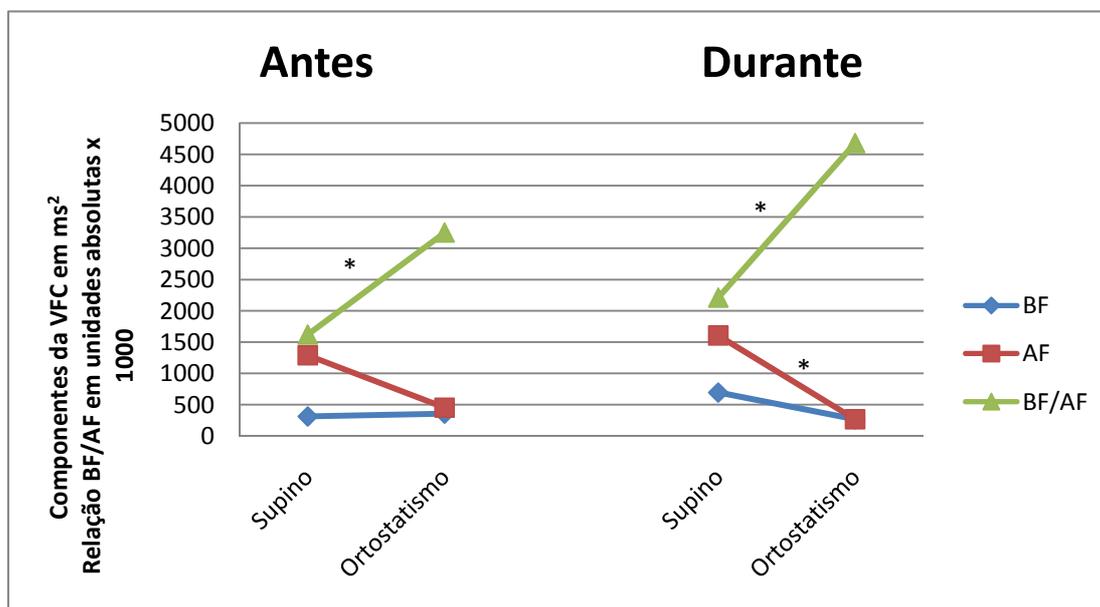


Gráfico 1 - Componentes da VFC com a mudança de posição antes e durante o tratamento com IChE.

BF: componente de baixa frequência da VFC; AF: componente de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca. * = $p < 0,05$

4.5.5. - Eletrocardiograma

O teste de concordância Kappa, considerando-se concordância entre os dois observadores independentes a diferença $\leq 10\text{ms}$ entre as medidas eletrocardiográficas realizadas, foi de 0,816, o que denotou uma concordância quase perfeita ²⁶.

Como se observa na Tabela 6, o uso dos IChE não se associou a alterações estatisticamente significantes dos parâmetros eletrocardiográficos. No entanto, houve aumento na dispersão do intervalo QT que tendeu à significância estatística. Não houve influência nas medidas desse intervalo em relação ao uso de betabloqueador, de psicotrópico ou o diagnóstico de *diabetes mellitus*.

Tabela 6 – Parâmetros eletrocardiográficos antes e durante o tratamento

Parâmetros	Antes (média \pm DP)	Durante (média \pm DP)	Valor <i>p</i>
FC	68,7 \pm 11,3	67,2 \pm 11,5	0,254
PRi (ms)	169,2 \pm 34,9	169,0 \pm 31,6	0,915
Eixo do QRS (graus)	9,3 \pm 36,9	10,2 \pm 36,7	0,441
Duração do QRS (ms)	85,7 \pm 10,9	86,0 \pm 11,9	0,634
Duração da onda P (ms)	100,2 \pm 19,3	102,3 \pm 15,6	0,258
Duração mínima da onda P (ms)	62,1 \pm 12,1	61,3 \pm 13,1	0,687
Duração máxima da onda P (ms)	107,3 \pm 35,5	107,8 \pm 13,9	0,852
Dispersão da onda P (ms)	45,2 \pm 17,2	46,5 \pm 14,3	0,498
Intervalo QT (ms)	399,1 \pm 36,9	399,6 \pm 34,2	0,822
Intervalo QTc (ms)	423,3 \pm 26,5	419,3 \pm 28,1	0,209
QT mínimo (ms)	366,3 \pm 32,5	365,5 \pm 30,7	0,863
QT máximo (ms)	414,7 \pm 35,3	419,6 \pm 34,8	0,261
Dispersão do QT (ms)	48,4 \pm 21,1	53,9 \pm 21,3	0,051

FC: frequência cardíaca em batimentos por minuto; PRi: intervalo PR do ECG; Dispersão da onda P: diferença entre o maior e o menor valores da onda P nas 12 derivações do ECG; QTc: intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca pela fórmula de Bazett; Dispersão do intervalo QT: diferença entre o maior e o menor valores do intervalo QT nas 12 derivações do ECG.

4.6. Discussão

A partir dos resultados obtidos pode-se perceber que a amostra estudada foi representativa da população para a qual rotineiramente se indica o uso de IChE, com uma proporção feminina ligeiramente maior (56,4%), como observado em uma revisão sistemática de estudos populacionais latino-americanos²⁷. A idade média encontrada (76,6 anos) encontra-se de acordo com aquela observada em outros estudos²⁸.

A pontuação média no MEEM (16,1 pontos) se situou na faixa recomendada para início do IChE²⁹, mas é ligeiramente inferior àquela encontrada em um estudo de Froelich e colaboradores (19,7 pontos)³, possivelmente em função na menor escolaridade da nossa população (3,6 anos). No mesmo estudo populacional alemão, a média de tempo de sintomas até o início da terapêutica foi de 15,8 meses, bastante inferior àquela que nós encontramos (26,8 meses). Isto se deve, provavelmente, ao difícil acesso ao tratamento adequado em nosso sistema público de saúde e à falta de conhecimento da população sobre os sintomas da demência e sobre a existência de tratamento.

A taxa de descontinuação (12,2%) mostrou-se, apesar de ligeiramente inferior, bastante semelhante àquela encontrada na literatura, situada em torno de 15%^{30, 31}. Isto pode se dever, como apontam alguns estudos^{32, 33}, à escalada mais rápida de doses utilizada em ensaios clínicos.

A frequência de efeitos adversos em nossa casuística (55,5%) situou-se discretamente inferior à cifra de 76% encontrada por uma revisão sistemática³⁴, possivelmente em virtude da mesma razão já comentada para a taxa de descontinuação. Da mesma forma, as taxas de eventos específicos como náusea (19,1%), vômitos (14,8%) e diarreia (10,6%) também se mostrou semelhante àquela da mesma revisão (19%, 13% e 11%, respectivamente).

Consonante com resultados da literatura, não foram encontradas alterações estatisticamente significantes na FC com o uso do IChE^{3, 13, 17}. No entanto, foram demonstradas reduções significantes da PAD na posição supina e das PAD e PAS em ortostatismo com o uso dos IChE, o que diverge dos

achados de Masuda e colaboradores¹⁷. Estes autores, utilizando uma amostra efetiva de 10 pacientes e avaliando os sujeitos apenas na posição supina, mostraram haver aumento da PAD, sem que houvesse alteração da PAS.

Chamou atenção o achado de que, mesmo tendo sido utilizada por um pequeno número de pacientes, a galantamina se associou a maiores reduções da PAS e da PAD na posição ortostática, quando comparada ao donepezil e à redução mais pronunciada da PAD se comparada à rivastigmina. Há um estudo, publicado como carta ao editor, com uma casuística de 20 pacientes com DA leve a moderada e 20 pacientes do grupo controle, sendo verificado que após uma média de 10 semanas de uso de galantamina pelos pacientes com DA, a queda da PA média foi de 12,7 mmHg, sem diferença em relação ao valor basal ($p=0.72$)³⁵. Entretanto, não há na literatura até o presente momento estudos que comparem os diferentes IChE no que se refere a esses parâmetros cardiovasculares.

Assim como demonstrado por McLaren e colegas¹⁸, a análise da presença de hipotensão ortostática não revelou significância estatística do aumento de sua frequência durante o tratamento, apesar de seu possível significado clínico, sem influência de outras variáveis clínicas, inclusive o uso de betabloqueador. Um grande estudo populacional canadense mostrou que pacientes que usaram IChE apresentaram um risco 1,76 vezes maior de ir ao hospital em virtude de síncope, com conseqüente aumento da chance de apresentarem fratura de quadril³⁶. A possibilidade de hipotensão ortostática e o risco de síncope ressaltam a necessidade de se ter cautela com o uso dessa classe de fármacos no que tange ao risco de quedas e suas conseqüências para a população idosa.

Apesar das evidências em estudos longitudinais de comprometimento da auto-regulação cerebrovascular em hipertensos entre 40 e 64 anos de idade resultar em risco de DA, sabe-se que a hipotensão arterial em pacientes mais idosos também se associou a um risco maior de demência, sendo esse risco de duas vezes entre pacientes com PAD ≤ 70 mmHg quando comparados com aqueles com a PAD acima de 90 mmHg^{37, 38}. Na casuística do presente estudo, mesmo durante o tratamento, os pacientes apresentaram valores

médios da PAD acima de 70 mmHg, inclusive na posição ortostática. Na literatura, foi observado que a hipotensão postural, principalmente em relação à queda da PAS, foi mais frequente em pacientes com demência se comparados aos controles, sem influência de drogas (para o tratamento de comorbidades) e da presença de comorbidades, exceto de história prévia de acidente vascular encefálico ³⁹. A frequência daquele quadro foi de 41% em pacientes com DA e de 14% no grupo controle, valor superior ao do presente estudo, sendo que naquele trabalho não foi feita a análise com o uso de IChE.

Em relação à VFC, ao se comparar os valores estáticos da análise espectral dessa variável, não se encontraram alterações estatisticamente significantes, assim como evidenciado por Giubilei e colaboradores ¹⁶. Por outro lado, fazendo-se a análise da dinâmica do SNA durante a tomada de posição ortostática, observou-se que, antes do tratamento, durante o estresse ortostático, havia aumento de BF e redução de AF que não atingiram o limiar de significância estatística, apesar de o último tender a isto ($p=0,587$ e $p=0,054$, respectivamente). No entanto, o somatório de ambas alterações resultou no esperado aumento da relação BF/AF ($p=0,015$).

Já durante o uso dos IChE, com o paciente em ortostatismo, observou-se que houve o mesmo padrão dos componentes isolados, com a redução significativa do componente AF ($p=0,010$), porém sem o aumento do componente BF ($p=0,139$). Entretanto, o aumento da relação entre os dois componentes foi significativo ($p=0,011$), denotando o necessário predomínio simpático na posição ortostática. A literatura já conta com descrições desta redução do componente AF com o uso de IChE ^{17, 18}, o que é imputado ao fato de que, ao se aumentar a disponibilidade da acetilcolina na fenda sináptica, perde-se o estímulo fásico que determina a variabilidade dos ciclos cardíacos, tornando este estímulo tônico ⁴⁰.

Quando observado de maneira mais ampla, a alteração encontrada em nosso estudo durante o uso dos IChE resultou em uma melhora no comportamento do SNA durante o estresse ortostático, o que vai de acordo com dados de Giubilei e colaboradores ¹⁶. Estes autores especulam que as alterações encontradas no SNA de pacientes com DA devem-se a déficits

colinérgicos periféricos, que se somam ao já documentado déficit central. Eles sugerem ainda que parte das alterações na resposta ao ortostatismo pode ser normalizada com o uso dos IChE. Isto está de acordo com resultados do uso do IChE de ação exclusivamente periférica, piridostigmina, no tratamento da intolerância ortostática, baseando-se no racional teórico de um aumento na transmissão colinérgica nos gânglios pré-sinápticos que resulta em maior ativação do SNA como um todo ⁴¹. Nosso achado de aumento não significativo da prevalência de HO junto de uma melhora no comportamento do SNA durante o uso dos IChE não nos parece contraditório, mas antes traduz a complexidade de seu mecanismo de ação. O aumento do tônus colinérgico na periferia justificaria o comportamento do SNA, enquanto no sistema nervoso central, através da estimulação dos receptores muscarínicos M1, resultaria em prejuízo do reflexo barorreceptor com aumento da susceptibilidade à HO ⁴².

A análise do ECG revelou não haver alterações significantes em qualquer de seus parâmetros avaliados, o que está bem de acordo com dados da literatura ^{3, 13}. Por outro lado, houve aumento na dispersão do intervalo QT do ECG durante o tratamento, apesar de apresentar somente tendência à significância estatística ($p=0,051$), sem haver influência de outras variáveis no comportamento dessa medida.

Este é o primeiro estudo a avaliar a dispersão do QT durante a administração de IChE's utilizados para tratamento de demência. Encontrou-se na literatura apenas um estudo que utilizou o inibidor da colinesterase periférica, piridostigmina, com o qual houve redução da dispersão do intervalo QT, sem alteração de nenhum outro parâmetro eletrocardiográfico ⁴³. Há outro estudo que avaliou a medida do intervalo QT (sem avaliar sua dispersão) na derivação D2 ao ECG, sem avaliar a influência dos IChE ³⁹. Não foi verificada diferença entre aquele intervalo entre pacientes com DA, demência com corpos de Lewy e do grupo controle. Este achado do presente estudo deve ser replicado para que se clarifique a relação dos IChE com a dispersão do intervalo QT uma vez que aumentos deste parâmetro são indicativos de predisposição à arritmogênese e determinam maior risco de morte ⁴⁴.

Não há na literatura especializada, até o momento, qualquer trabalho que tenha avaliado a relação entre demência ou uso dos IChE e a dispersão da onda P. Esta variável é considerada como marcador de heterogeneidade da despolarização atrial, refletindo, desta maneira diferenças regionais no tempo de ativação atrial ⁴⁵. Além disto, tem-se considerado a dispersão da onda P como marcador de risco para o desenvolvimento de fibrilação atrial, com um valor de corte de 40ms ⁴⁶. Em nossa casuística evidenciou-se um valor médio da dispersão da onda P maior do que o ponto de corte estabelecido, possivelmente refletindo a presença marcante de comorbidades, em especial daquelas referentes ao sistema cardiovascular. Mostrou-se ainda, de maneira inédita, não haver alteração da dispersão da onda P com o uso dos IChE.

4.7. Conclusões

Este é, até o momento, o estudo de avaliação do SNA com o uso de IChE com o maior número de pacientes e o primeiro a avaliar IChE com utilidade clínica durante o estresse ortostático ativo. Dos pacientes estudados, 12,2% descontinuaram o tratamento e 55,5% apresentaram efeitos adversos. O uso dos IChE determinou reduções significantes nos valores de PAD na posição supina e de PAS e PAD em ortostatismo, sendo as reduções de maior magnitude associadas ao uso da galantamina. Houve aumento da frequência de HO sem significância estatística. Com o uso dos IChE, houve melhora dos parâmetros do SNA ao ortostatismo, com uma tendência à sua normalização. Não foram demonstradas alterações significantes nos parâmetros eletrocardiográficos, apesar de ter havido aumento na dispersão do intervalo QT com tendência à significância estatística.

4.8. Referências bibliográficas

1. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005 Dec 17;366(9503):2112-7.

2. Wimo A, Winblad B, Aguero-Torres H, von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003 Apr-Jun;17(2):63-7.
3. Froelich L, Gertz HJ, Heun R, Heuser I, Jendroska K, Kornhuber J, et al. Donepezil for Alzheimer's disease in clinical practice--The DONALD Study. A multicenter 24-week clinical trial in Germany. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18(1):37-43.
4. Gomes AM, Koszuoski R. Evidências atuais do impacto terapêutico dos inibidores da acetilcolinesterase no transtorno cognitivo leve e na demência vascular. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* 2005;27(2):197-205.
5. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
6. Kayrak M, Yazici M, Ayhan SS, Koc F, Ulgen MS. Complete atrioventricular block associated with rivastigmine therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2008 Jun 1;65(11):1051-3.
7. Suleyman T, Tevfik P, Abdulkadir G, Ozlem S. Complete atrioventricular block and ventricular tachyarrhythmia associated with donepezil. *Emerg Med J* 2006 Aug;23(8):641-2.
8. Walsh E, Dourish J. Prolonged QT interval with rivastigmine. *Br J Psychiatry* 2002 May;180:466.
9. Leitch A, McGinness P, Wallbridge D. Calculate the QT interval in patients taking drugs for dementia. *BMJ* 2007 Sep 15;335(7619):557.
10. Rowland JP, Rigby J, Harper AC, Rowland R. Cardiovascular monitoring with acetylcholinesterase inhibitors: a clinical protocol. *Advances in Psychiatric Treatment* 2007;13:178-84.
11. Bordier P, Garrigue S, Lanusse S, Margaine J, Robert F, Gencel L, et al. Cardiovascular effects and risk of syncope related to donepezil in patients with Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2006;20(5):411-7.
12. Dunn NR, Pearce GL, Shakir SA. Adverse effects associated with the use of donepezil in general practice in England. *J Psychopharmacol* 2000;14(4):406-8.
13. Morganroth J, Graham S, Hartman R, Anand R. Electrocardiographic effects of rivastigmine. *J Clin Pharmacol* 2002 May;42(5):558-68.
14. Wang SJ, Liao KK, Fuh JL, Lin KN, Wu ZA, Liu CY, et al. Cardiovascular autonomic functions in Alzheimer's disease. *Age Ageing* 1994 Sep;23(5):400-4.
15. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996 Mar;17(3):354-81.
16. Giubilei F, Strano S, Imbimbo BP, Tisei P, Calcagnini G, Lino S, et al. Cardiac autonomic dysfunction in patients with Alzheimer disease: possible pathogenetic mechanisms. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998 Dec;12(4):356-61.

17. Masuda Y, Kawamura A. Acetylcholinesterase inhibitor (donepezil hydrochloride) reduces heart rate variability. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003 Jan;41 Suppl 1:S67-71.
18. McLaren AT, Allen J, Murray A, Ballard CG, Kenny RA. Cardiovascular effects of donepezil in patients with dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15(4):183-8.
19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 Nov;12(3):189-98.
20. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Jr., Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982 May;37(3):323-9.
21. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000 Jun;15(6):548-61.
22. Nitrini R, Lefevre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PE, Sauaia N, et al. Neuropsychological tests of simple application for diagnosing dementia. *Arq Neuropsiquiatr* 1994 Dec;52(4):457-65.
23. Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Toniolo Neto J, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr* 2001 Sep;59(3-A):532-6.
24. Grutzendler J, Morris JC. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Drugs* 2001;61(1):41-52.
25. Postema PG, De Jong JS, Van der Bilt IA, Wilde AA. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: teach the tangent. *Heart Rhythm* 2008 Jul;5(7):1015-8.
26. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977 Mar;33(1):159-74.
27. Nitrini R, Bottino CM, Alcala C, Custodio Capunay NS, Ketzoian C, Llibre Rodriguez JJ, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr* 2009 Aug;21(4):622-30.
28. Gil-Neciga E, Gobartt AL. Treatment pattern of Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitors (TRAIN study). *Rev Neurol* 2008 Apr 16-30;46(8):461-4.
29. BRASIL. CONSULTA PÚBLICA SAS/MS Nº 15, DE 31 DE MARÇO DE 2010. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - Doença de Alzheimer.
30. Evans JG, Wilcock G, Birks J. Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004 Sep;7(3):351-69.
31. Greenberg SM, Tennis MK, Brown LB, Gomez-Isla T, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Donepezil therapy in clinical practice: a randomized crossover study. *Arch Neurol* 2000 Jan;57(1):94-9.
32. Jackson S, Ham RJ, Wilkinson D. The safety and tolerability of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol* 2004 Nov;58 Suppl 1:1-8.

33. Gauthier S. Cholinergic adverse effects of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: epidemiology and management. *Drugs Aging* 2001;18(11):853-62.
34. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008;3(2):211-25.
35. van Beek AH, Sijbesma JC, Olde Rikkert MG, Claassen JA. Galantamine does not cause aggravated orthostatic hypotension in people with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* Feb;58(2):409-10.
36. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li P, Normand SL, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009 May 11;169(9):867-73.
37. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and the risk for dementia: a double edged sword. *Ageing Res Rev* 2009 Apr;8(2):61-70.
38. Dickstein DL, Walsh J, Brautigam H, Stockton SD, Jr., Gandy S, Hof PR. Role of vascular risk factors and vascular dysfunction in Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med* Jan;77(1):82-102.
39. Sonnesyn H, Nilsen DW, Rongve A, Nore S, Ballard C, Tysnes OB, et al. High prevalence of orthostatic hypotension in mild dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28(4):307-13.
40. Masuda Y. Cardiac effect of cholinesterase inhibitors used in Alzheimer's disease--from basic research to bedside. *Curr Alzheimer Res* 2004 Nov;1(4):315-21.
41. Singer W, Opfer-Gehrking TL, Nickander KK, Hines SM, Low PA. Acetylcholinesterase inhibition in patients with orthostatic intolerance. *J Clin Neurophysiol* 2006 Oct;23(5):476-81.
42. Medina A, Bodick N, Goldberger AL, Mac Mahon M, Lipsitz LA. Effects of central muscarinic-1 receptor stimulation on blood pressure regulation. *Hypertension* 1997 Mar;29(3):828-34.
43. Castro RR, Serra SM, Nobrega AC. Reduction of QTc interval dispersion. Potential mechanism of cardiac protection of pyridostigmine bromide. *Arq Bras Cardiol* 2000 Sep;75(3):205-13.
44. Bluzaitė I, Brazdžionyte J, Zaliūnas R, Rickli H, Ammann P. QT dispersion and heart rate variability in sudden death risk stratification in patients with ischemic heart disease. *Medicina (Kaunas)* 2006;42(6):450-4.
45. Michelucci A, Bagliani G, Colella A, Pieragnoli P, Porciani MC, Gensini G, et al. P wave assessment: state of the art update. *Card Electrophysiol Rev* 2002 Sep;6(3):215-20.
46. Dilaveris PE, Gialafos JE. P-wave dispersion: a novel predictor of paroxysmal atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001 Apr;6(2):159-65.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo abre caminho para novos trabalhos que se proponham a avaliar os diferentes IChE, individualmente, sobre seus efeitos cardiovasculares. Contribuiu-se para o conhecimento da presença de disfunção autonômica em portadores de DA e para o esclarecimento dos efeitos dos IChE sobre esta disfunção.

Reforçou-se a literatura sobre a baixa frequência de alterações eletrocardiográficas com o uso dos IChE e lançou-se terreno para que se evidenciem os achados de aumento da dispersão do intervalo QT do ECG e que se reafirme a ausência de alterações na dispersão da onda P.

Este trabalho tem como principais limitações um pequeno número de pacientes utilizando cada um dos IChE para uma análise robusta das ações em separado dessas drogas. Utilizou-se uma amostra heterogênea de pacientes que, apesar de servir ao propósito de refletir a população da clínica diária, dificulta a retirada de conclusões mais específicas. Não houve informações sobre dosagem de íons e função renal, as quais podem resultar em alterações eletrocardiográficas, porém todos os pacientes estavam estáveis sob o aspecto clínico por ocasião de suas avaliações.

ANEXO I – Parecer de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 401/08

Interessado(a): **Profa. Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva**
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 19 de setembro de 2008, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Efeitos cardiovasculares dos inibidores da colinesterase para o tratamento de pacientes com demência"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "M. T. Amaral", is written over a faint, illegible stamp.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO II – Termo de consentimento livre e esclarecido para o paciente

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Você está sendo convidado a participar voluntariamente da pesquisa: **«EFEITOS CARDIOVASCULARES DOS INIBIDORES DA COLINESTERASE PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM DEMÊNCIA»**, que será desenvolvida pelos professores Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva e Paulo Caramelli, do departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, e pelo médico Filipi Leles da Costa Dias. Os objetivos deste estudo são verificar as alterações na pressão arterial, na frequência cardíaca e no exame de eletrocardiograma que por acaso possam ocorrer em pacientes usando medicamentos para perda de memória. Este acompanhamento é recomendado para pacientes que usam esses remédios, para ajustar a dose, obter melhora dos sintomas e evitar efeitos indesejáveis.

Você será submetido à avaliação por um cardiologista e à realização do eletrocardiograma convencional, que deve ser feito em todos os pacientes antes e durante o tratamento da perda de memória. O eletrocardiograma é realizado através de eletrodos colocados no tórax, punhos e tornozelos para registro da atividade elétrica do coração e tem a duração de um minuto.

Outro exame ao qual você será submetido é a monitorização eletrocardiográfica durante 15 minutos na posição deitada e 10 minutos na posição de pé. Este exame será feito por um aparelho digital através do sistema chamado Holter. Estes exames serão feitos antes do início do tratamento e após três meses do mesmo.

Estes exames não trazem nenhum risco para você. Em alguns pacientes do sexo masculino, pode ser necessária a depilação dos pêlos de algumas áreas do tórax para que seja fixado o eletrodo sem causar interferência durante a monitorização.

A pesquisa consistirá também da coleta de dados em seu registro (prontuário) de atendimento no Hospital.

Seu aceite, ou não, não irá mudar em nada seu tratamento no Hospital das Clínicas da UFMG. O seu nome não será divulgado em nenhum momento. Os resultados da pesquisa serão utilizados somente para fins científicos. A sua participação é voluntária. Você não terá nenhum gasto e também nenhum ganho financeiro para participar. Você poderá sair do estudo, a qualquer momento, se assim o desejar, sem que ocorra qualquer prejuízo no seu tratamento. Após o término da pesquisa os dados coletados serão armazenados e ficarão sob a responsabilidade dos pesquisadores que assumem o compromisso de preservar seu anonimato e utilizá-los apenas para fins científicos. Caso queira, você também poderá solicitar quaisquer informações adicionais e a qualquer tempo, aos pesquisadores responsáveis.

Eu, _____, declaro que li as informações do TCLE acima, esclareci minhas dúvidas, aceitei participar do estudo e o assino livremente.

Assinatura do paciente: _____

DATA: _____

Assinatura do pesquisador ou do responsável solicitação da autorização:

_____ DATA: _____

Telefones e Endereços para Contato:

Profa. Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, Prof. Paulo Caramelli e Filipi Costa Dias:

Fone: 3409-9746. Endereço: Av. Professor Alfredo Balena, número 190 – sala 246, bairro Santa Efigênia, BH/MG

Comitê de Ética da UFMG:

Fone: 3409-4592 Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos 6627 – Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), Sala 2005 – 2º andar – Pampulha BH/MG.

ANEXO III – Termo de consentimento livre e esclarecido para o familiar

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Os professores Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva e Paulo Caramelli, do departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG e o médico Filipi Leles da Costa Dias estão desenvolvendo a pesquisa: «**EFEITOS CARDIOVASCULARES DOS INIBIDORES DA COLINESTERASE PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM DEMÊNCIA**». Os objetivos deste estudo são verificar as alterações na pressão arterial, na frequência cardíaca e no exame de eletrocardiograma que por acaso possam ocorrer em pacientes usando medicamentos para perda de memória. Este acompanhamento é recomendado para pacientes que usam esses remédios, para ajustar a dose, obter melhora dos sintomas e evitar efeitos indesejáveis.

Seu familiar está sendo convidado para participar voluntariamente desta pesquisa. Ele será submetido à avaliação por um cardiologista e à realização do eletrocardiograma convencional, que deve ser feito em todos os pacientes antes e durante o tratamento da perda de memória. O eletrocardiograma é realizado através de eletrodos colocados no tórax, punhos e tornozelos para registro da atividade elétrica do coração e tem a duração de um minuto.

Outro exame ao qual seu familiar será submetido é a monitorização eletrocardiográfica durante 15 minutos na posição deitada e 10 minutos na posição de pé. Este exame será feito por um aparelho digital através do sistema chamado Holter. Estes exames serão feitos antes do início do tratamento e após três meses do mesmo.

Estes exames não trazem nenhum risco para seu familiar. Em alguns pacientes do sexo masculino, pode ser necessária a depilação dos pêlos de algumas áreas do tórax para que seja fixado o eletrodo sem causar interferência durante a monitorização.

A pesquisa consistirá também da coleta de dados do registro (prontuário) de atendimento no Hospital.

O aceite, ou não, não irá mudar em nada o tratamento do seu familiar no Hospital das Clínicas da UFMG. O nome de seu familiar não será divulgado em nenhum momento. Os resultados da pesquisa serão utilizados somente para fins científicos. A participação é voluntária. Seu familiar não terá nenhum gasto e também nenhum ganho financeiro para participar, podendo sair do estudo, a qualquer momento, se assim o desejar, sem que ocorra qualquer prejuízo no seu tratamento. Após o término da pesquisa os dados coletados serão armazenados e ficarão sob a responsabilidade dos pesquisadores que assumem o compromisso de preservar seu anonimato e utilizá-los apenas para fins científicos. Caso queira, o paciente ou o familiar responsável também poderá solicitar quaisquer informações adicionais e a qualquer tempo, aos pesquisadores responsáveis.

Eu, _____, declaro que li as informações do TCLE acima, esclareci minhas dúvidas e aceito que meu familiar _____ participe do estudo.

Assinatura do responsável : _____
(grau de parentesco) _____ DATA: _____

Assinatura do pesquisador ou do responsável solicitação da autorização:

_____ DATA: _____

Telefones e Endereços para Contato:

Profa. Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, Prof. Paulo Caramelli e Filipi Costa Dias:

Fone: 3409-9746. Endereço: Av. Professor Alfredo Balena, número 190 – sala 246, bairro Santa Efigênia, BH/MG

Comitê de Ética da UFMG:

Fone: 3409-4592 Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos 6627 – Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), Sala 2005 – 2º andar – Pampulha BH/MG.

ANEXO IV – Ficha clínica

FICHA CLÍNICA

DATA DA INCLUSÃO:...../...../.....

1 – Paciente: _____ 2 -RG: _____

3 - Idade: _____ anos DN ____/____/____ 4 - Cor: _____ 5 - Sexo: M/ F

6 - Estado civil: S C D V Acompanhante: _____

7 - Endereço: _____

8 - Telefone: _____

9 - Forma de demência: _____ 10 - Tempo do diagnóstico: _____

11 – Pontuação MEEM: _____ 12 - Escolaridade: _____

13 – Co-morbidades: _____

14 - Hábitos de vida:

A) Fumo: Uso atual S N Cigarros/dia: _____ Tempo de uso: _____ Há quanto tempo interrompeu? _____

B) Álcool: Tipo _____ Qtd: _____ Tempo de uso: _____ Uso atual S N

C) Exercício físico N S Tipo/frequência: _____

15 - Drogas sob uso: _____

16- História familiar: _____

17 – Sinais vitais e dados antropométricos:

Altura: _____ m. Peso: _____ kg. IMC: _____ kg/m²

17.1 – Antes do início do inibidor colinesterase – Data: _____

a) PA ↔ _____/_____ mmHg / em ortostatismo _____/_____ mmHg

b) FC: _____ bpm FR: _____ irpm

17.2 – Após início do tratamento – Data: _____ Duração: _____ semanas

a) PA ↔ _____/_____ mmHg / em ortostatismo _____/_____ mmHg

b) FC: _____ bpm FR: _____ irpm

18 – ECG convencional antes do início do tratamento:

Ritmo: _____ FC: _____ bpm. PRi: _____ ms. SÂQRS: _____

Duração QRS: _____ ms. Distúrbio de condução IV: _____

Morfologia onda P: _____ Duração onda P: _____ ms Dispersão onda P: _____ ms

Intervalo QT: _____ ms. QT corrigido: _____ ms Dispersão QT: _____

19 – ECG convencional sob uso de inibidor da colinesterase:

Ritmo: _____ FC: _____ bpm. PRi: _____ ms. SÂQRS: _____
Duração QRS: _____ ms. Distúrbio de condução IV: _____
Morfologia onda P: _____ Duração onda P: _____ ms Dispersão onda P: _____ ms
Intervalo QT: _____ ms. QT corrigido: _____ ms Dispersão QT: _____

20 – Inibidor da colinesterase: _____ Início do uso: ____/____/____

Dose: _____

Efeitos adversos: _____

Descontinuação: () não () sim. Motivo: _____

Tempo de tratamento: _____

INÍCIO: ____:____
SUPINO: ____:____
ORTOST: ____:____
FINAL: ____:____

21 - Análise Espectral antes do tratamento:

	LF (ms ² / nu)	HF	LF/HF	Extra-sístolia ventricular (quantificação e caracterização)
Posição supina				
Ortostática				

INÍCIO: ____:____
SUPINO: ____:____
ORTOST: ____:____
FINAL: ____:____

22 - Análise Espectral com tratamento:

	LF (ms ² / nu)	HF	LF/HF	Extra-sístolia ventricular (quantificação e caracterização)
Posição supina				
Ortostática				

23 – Alteração nas outras medicações em uso ? Quais? _____